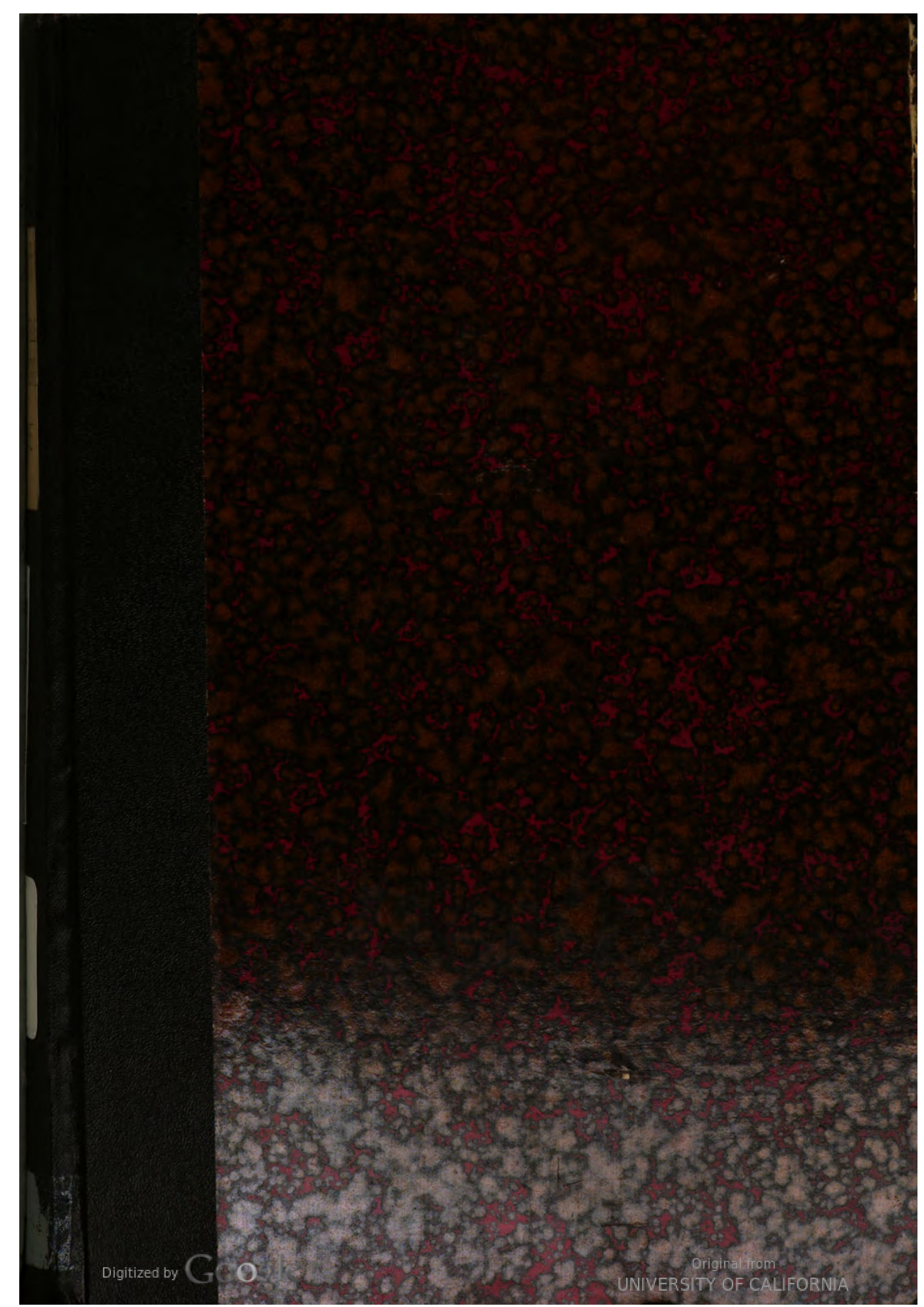


ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

SECHZEHNTER BAND.
MIT 14 TAFELN, 4 ABBILDUNGEN UND 45 CURVEN IM TEXT.

BERLIN 1914.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.

(Heft 3: Ausgegeben am 12. August 1914.)





I.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königl. Charité, Berlin
(Director: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Fr. Kraus).

Die Orte der Reizbildung und Reizleitung im menschlichen Herzen.

Von

Stabsarzt Dr. **Walter Koch.**

(Hierzu Tafel I.)

Die neuesten physiologischen Untersuchungen über die Wertigkeit der einzelnen Herzabschnitte, insonderheit der in ihnen sich findenden Muskelsysteme specifischer Structur, die von uns als cardiomotorische Centren bezeichnet wurden, haben mit den anatomischen Befunden am Herzen eine so weitgehende Uebereinstimmung gezeitigt, dass wir auf Grund dieser Harmonie uns zurzeit ein ganz anderes Bild von der Natur des Herzschlages am gesunden und kranken Herzen machen können, als es noch vor wenigen Jahren möglich erschien. An der Hand des dieser Arbeit beigegebenen Schemas möchte ich in Kürze den augenblicklichen Stand der anatomischen Untersuchungen erläutern und die physiologischen Ergebnisse, soweit sie sich mit ihm in Einklang bringen lassen, zusammenfassen.

Die Abbildung gibt ein Schema der vier Herzhöhlen. Der rechte Vorhof ist halbschematisch gedacht und nur zum Teil eröffnet gezeichnet. Der grün gezeichnete Sinusknoten liegt, wie ersichtlich, an der Einmündungsstelle der Vena cava superior in den rechten Vorhof in der Furche, welche sich zwischen dem mehr häutigen, den Hohlvenen zuzurechnenden Abschnitt des rechten Vorhofes und den an der Taenia terminalis entspringenden Herzohr- bzw. Vorhofstrabekeln (Mm. pectinati) von dem Herzohr-Cavawinkel auf die Cava inferior hinzieht und als Sulcus des Cavatrichters bezeichnet wurde. Er beginnt etwa am Herzohr-Cavawinkel, zuweilen kurz unterhalb desselben, zuweilen noch dünne Ausläufer eine kleine Strecke weit nach oben an den Cavatrichter aussendend. Unterhalb des Herzohr-Cavawinkels schwillt er bald zu dem von mir als Kopfteil bezeichneten Abschnitte an, verjüngt sich dann zuerst allmählich, dann schneller zu Stamm und unterem Ausläufer und hört etwa in der Mitte zwischen Cava sup. und Cava inf., zuweilen aber noch über die Mitte nach unten reichend, dort auf, wo der sogen. Wenckebachsche Muskelzug (ein ziemlich constantes, etwas stärker hervortretendes Muskelbündel gewöhnlicher Vorhofsmusculatur an der hinteren und seitlichen Wand des Cavatrichters bzw. Vorhofes) den Sulcus kreuzt, wodurch er an dieser Stelle von seiner sonst subpericardialen Lage mehr endocardwärts zu liegen kommt. Seine, wie in dem Schema

angedeutet, netzförmigen Muskelfasern stehen mit der Musculatur des Cavatrichters, des Herzohres und des trabeculären Vorhofsabschnittes allenthalben in Verbindung. Ein directer constant nachweisbarer Zusammenhang durch specifische Musculatur mit dem weiter unten liegenden Aschoff-Tawaraschen Knoten besteht nicht, sondern die beiden Systeme sind musculös nur durch gewöhnliche Musculatur verbunden.

In dem septalen Abschnitt des rechten Vorhofes und zwar in einem Felde, welches unten von der Ansatzlinie der Tricuspidalis, hinten von der Coronarvene, oben vom Sinusstreifen und vorn von der Pars membranacea begrenzt wird, liegt der erste Abschnitt des sogen. Reizleitungssystems, der Aschoff-Tawarasche oder Atrioventricularknoten. Wie durch die verschiedene Färbung angedeutet, besteht derselbe anatomisch aus zwei mehr oder weniger deutlich trennbaren Abschnitten. Der blau gehaltene Anteil ist der sogen. Vorhofsteil des Aschoff-Tawaraschen Knotens, der auch als Coronarsinusknoten oder kurzweg als Vorhofsknoten bezeichnet worden ist. Da derselbe, wie wir später sehen werden, anatomisch und functionell dem Vorhof zuzurechnen und die Coronarvene als solche ein mehr secundäres Gebilde der Herzen höherer Wirbeltiere ist, möchte ich, damit nicht durch verschiedenartige Bezeichnung Verwechselung und Verwirrung entsteht, den letzten Ausdruck Vorhofsknoten vorschlagen, wobei aber immer zu bemerken ist, dass damit nur der im Schema blau gezeichnete Abschnitt des Atrioventricularknotens gemeint ist. Dieser Vorhofsknoten setzt sich zusammen aus mehr oder weniger parallel bzw. fächerförmig gewellt verlaufenden Muskelfasern, die nach der Mündung der Coronarvene, dem sogen. Coronarvenentrichter, ausstrahlen und sich bis an die Venenmündung verfolgen lassen, die aber auch zum Teil mehr nach oben zur vorderen Umrandung der Fossa ovalis sich hinziehen, und zweitens aus einem mehr geflechtartigen eigentlichen Knotenabschnitt, der in den folgenden Abschnitt des Aschoff-Tawaraschen Knotens, den Kammerteil oder Kammerknoten übergeht.

Dieser im Schema rot gezeichnete Abschnitt des Atrioventricularknotens ist durchweg geflechtartig gebaut und lässt sich beim Huftier durch Glykogenfärbung mit ziemlich scharfer Grenze von dem Vorhofsknoten abtrennen. Der Kammerknoten liegt in dem Winkel, welcher vom Ansatz der Tricuspidalis und dem vorderen Ende des Sinusstreifens gebildet wird, wo dieser auf die Pars membranacea auftrifft. Der Kammerknoten liegt dabei dem Annulus fibrosus an der Ansatzstelle des vorderen Mitralissegels an und kann sich noch eine Strecke weit bis in die Pars membranacea, die sich in den Annulus fortsetzt, hineinziehen. Eine fixe Grenze zu den Ausläufern des Kammerknotens, dem Hisschen Bündel bzw. Stamm und Schenkeln des Reizleitungssystems, kann wegen individueller Schwankungen nicht gegeben werden. Dass der Stamm des Reizleitungssystems als Fortsetzung des Kammerknotens unter der Pars membranacea auf die obere Kante des Ventrikelseptums stösst, sich dort in die beiden Schenkel teilt, die am Septum entlang zu den Fusspunkten der Papillarmuskeln ziehen und sich in feinen Verästelungen durch die Trabekel zur gesamten Ventrikeltriebmusculatur begeben, ist

wohl zur Genüge bekannt und oft genug beschrieben. Dass die Fasern des Reizleitungsssystems beim Huftier constant, aber auch oft genug noch beim menschlichen und den Herzen der Säugetiere sich der sogen. falschen Sehnenfäden des Herzens als Weg bedienen, haben wir im Schema im linken Ventrikel angedeutet und dem falschen Sehnenfaden eine öfters beim Menschen beobachtete Richtung gegeben. Die Ausläufer des Vorhofsknotens stehen mit der Musculatur des Vorhofes in fliessender allseitiger Verbindung wie die Ausläufer des Kammerknotens (die Ausbreitungen der Schenkel) mit der Ventrikelmusculatur.

Wir haben also kurz zusammengefasst im Herzen drei anatomisch erkennbare Systeme specifischer Natur:

1. Den Sinusknoten mit Ausläufern (grün),
2. den Vorhofsknoten mit Ausläufern (blau),
3. den Kammerknoten mit Ausläufern (rot).

Diese specifischen Muskelsysteme finden wir, wie bekannt, nicht nur constant bei allen Säugetieren und Menschenherzen, sondern sie lassen sich phylogenetisch bei allen Wirbeltieren bis zu den Fischen in mehr oder weniger prägnanter Weise nachweisen.

Von besonderer Bedeutung erscheint mir aber ihre typische Localisation zu sein, worauf wir früher schon mehrfach hingewiesen haben. Wir finden die specifische Musculatur nach A. Keith und J. Mackenzie an den Grenzbezirken der primitiven Herzabschnitte und zwar im Uebergangsbezirk vom Sinus zum Vorhof und vom Vorhof zur Kammer; an ersterer Stelle den Sinusknoten, an der zweiten das Reizleitungssystem. An diesen Uebergangsstellen liegen aber auch die den Blutstrom regelnden Klappenapparate des Herzens, zu denen die specifischen Muskelsysteme in enger Beziehung stehen. Wir haben deshalb die zugehörigen venösen Klappen des Herzens in das Schema (schwarz) mit eingezeichnet. Da der Sinus venosus ausschliesslich in den rechten Vorhof einbezogen wird, können wir am Säugetierherzen die Reste der Sinusklappen auch nur in seinem Bereiche uns reconstruieren. Nach Keith und Aschoff entspricht die Lage der rechten Sinusklappe im wesentlichen dem Verlaufe der sogen. Taenia terminalis, der musculösen Leiste des rechten Vorhofes, von welcher die Mm. pectinati entspringen und die in ihrem Hauptteile dem Sulcus des Cavatrichters entspricht. In diesem liegt aber der Sinusknoten, der noch im oberen Drittel oder der oberen Hälfte der rechten Sinusklappe als Rest der ursprünglichen Klappenwinkelmusculatur erhalten ist. Die unteren Ausläufer der rechten Sinusklappe werden durch die Valvula Eustachii und Valvula Thebesii gebildet, in deren gemeinsame in den Sinusstreifen auslaufende Zone auch das untere Ende der linken Sinusklappe einstrahlend zu denken ist, welche die Fossa ovalis hinten umkreisend mit der rechten Sinusklappe oben am sogen. Aortenwinkel, an der Ursprungsstelle der Taenia terminalis zusammentrifft. Wenn somit der Sinusknoten sichere Beziehungen zu den Sinusklappen hat und zwar seiner Lage nach vorwiegend im Bereiche der Vena cava superior und der benachbarten Lungenvenen, d. h. im oberen Sinusklappenwinkel, so sind für den Vorhofsknoten die Beziehungen zum



unteren Sinusklappenwinkel und damit zur Cava inferior und Coronarvene deutlich. Es hat deshalb eine gewisse Berechtigung, wenn man annimmt, dass Sinusknoten und Vorhofsknoten, die sich auch histologisch ähneln, als Reste des ursprünglichen Sinusklappenringes aufgefasst werden.

Die Beziehungen des Kammerknotens und seiner Ausläufer, die sich zuerst zum Klappenstellwerk, den Papillarmuskeln, begeben, sind ebenfalls klar zu Tage liegend. Wenn auch die Verhältnisse nicht mehr so übersichtlich sind, wie beim primitiven Herzen, und die Beziehungen zu den Klappen im höher entwickelten Herzen beim Reizleitungssystem eigentlich nur noch indirecte (durch die Papillarmuskeln) sind, so glaube ich doch, dass man diesen Befunden einen gewissen Wert beilegen muss, da man durch sie dem Verständnis für die Function der specifischen Muskelsysteme näherkommt.

Für die später zu erörternde Frage über die Bewertung dieser Muskelsysteme als Centren des Herzens ist von Wichtigkeit ein Einwand, der gegen die Bedeutung der specifischen Muskelsysteme gemacht werden könnte und der meines Wissens noch nicht ausgesprochen ist. Wie die anatomische Schilderung und Skizze zeigen, liegt nämlich der Sinusknoten eigentlich nicht am Anfange des Herzschlauches, sondern erst an der Grenze vom ersten und zweiten Abschnitt, d. h. zwischen Sinus venosus und Vorhof. Es ist ja auch nicht, wie oft fälschlich angenommen, der Sinusknoten der Rest des Sinus venosus, sondern der Rest der Uebergangsmusculatur, der Klappenwinkelmusculatur zwischen Sinus und Vorhof, ebenso wie das Reizleitungssystem nicht als Vorhof, sondern als Verbindungsmusculatur zwischen Atrien und Ventrikeln anzusprechen ist. Da ein noch höher, d. h. stromaufwärts an den Venen gelegenes Centrum nicht bekannt und nach meinen Untersuchungen auch unwahrscheinlich, der Sinus venosus aber nach allen physiologischen Beobachtungen das Primum movens des Herzens ist, steht die Erklärung der Beziehung des Sinusknotens zum Sinus venosus noch aus; d. h. es ist noch nicht erwiesen, ob beim primitiven Herzen der Sinus selbständig schlägt oder unter dem Einfluss der sino-auriculären Verbindungsmusculatur. Da das physiologische Experiment bekanntlich zeigt, dass nach Abbindung des Sinus vom Vorhof der Sinus weiterschlagen kann, muss das Erregungscentrum oberhalb der Ligatur liegen. Es fragt sich nur, ob bei diesen Versuchen tatsächlich die Uebergangsmusculatur vollständig anatomisch vom Sinus getrennt ist oder nicht. Nach Angabe der Physiologen (Engelmann, Nicolai) soll der Versuch besser gelingen, wenn man die Unterbindung (bzw. Durchschneidung) etwas unterhalb der Grenzfurche anlegt. Das würde dafür sprechen, dass die Uebergangsmusculatur für das Fortschlagen des Sinus nicht ohne Bedeutung ist. Dass aber auch nur geringe Reste von specifischer Musculatur immer noch als Centren wirken können, ist bekannt.

Dass beim Säugetier und Menschen die Verhältnisse infolge völliger Einbeziehung des Sinus venosus in den rechten Vorhof andere sind als beim niederen Tiere, ist nur bis zu einem gewissen Grade zuzugeben, da der Grundtypus des Contractionsablaufes und infolgedessen auch wohl



die dazu gehörige Reizbildung für den complicierter gebildeten Herzschlauch höherer Wirbeltiere derselbe sein muss. Das, was als Rest der eigentlichen Sinusmusculatur beim Menschen- und Säugetierherzen anzusprechen wäre, liegt ebenfalls venenwärts von den im Schema angedeuteten Sinusklappen und damit stromaufwärts vom Sinusknoten. Ich möchte mich aber im gewissen Sinne der Anschauung J. Mackenzies anschliessen, dass wir am höheren Wirbeltierherzen in der Musculatur, welche stromaufwärts von der Taenia terminalis liegt, also vorwiegend der beiden Cavatrichter, in Wirklichkeit keine eigentlichen Sinusmusculaturreste vor uns haben, sondern dass es sich da um gewöhnliche, nachträglich durch die Einstülpung des Sinus herübergeschobene Vorhofsmusculatur handelt, die sich ja auch histologisch in nichts von der übrigen Musculatur unterscheidet. Es sind daher wirkliche histologisch nachweisbare Sinusreste am Säugetier- und Menschenherzen nicht mehr nachzuweisen, sondern nur noch die Uebergangsfasern in Gestalt des Sinusknotens. Wir können aber für das Säugetierherz nach aller Erfahrung der letzten Jahre wohl ziemlich sicher den Sinusknoten (und nicht die stromaufwärts gelegene Cavatrichtermusculatur) als Schrittmacher des Herzens ansehen. Wenn diese Tatsache auch gut begründet erscheint, darf man doch nur mit gewisser Reserve vom Säugetierherzen auf das primitive Wirbeltierherz zurückschliessen, und ich glaube, wie gesagt, dass man ohne physiologisches Experiment, welches anatomisch controlliert werden müsste, diese Frage nicht entscheiden kann.

Ich komme nunmehr zu den physiologischen Ergebnissen, welche in Hinblick auf das beigegebene Schema kurz zusammengestellt seien, soweit sie auf Grund der Uebereinstimmung mit den anatomischen Daten uns ein einigermassen anschauliches Bild von den Vorgängen bei dem Rhythmus der Herzbewegung geben können. Ich stütze mich dabei im wesentlichen auf die Untersuchungen von Ganter und Zahn, welche die verschiedenen cardiomotorischen Centren bis zu den Ausläufern des Kammerknotens hin experimentell erforscht haben. Danach wird die rhythmische Herzaction in der Norm vom Sinusknoten beherrscht. Er verhält sich als erster bei der Herzaction elektronegativ gegenüber allen anderen Herzabschnitten, und sein Kopfteil wieder steht functionell über seinen anderen Abschnitten (Wybauw Lewis). Von ihm aus kann durch Erwärmung und Abkühlung die Frequenz des Herzschlages willkürlich positiv oder negativ beeinflusst werden, eine Wirkung, die von anderen beliebigen Vorhofsstellen nicht oder doch längst nicht in gleich ausgezeichneter Weise hervorgerufen werden kann (Ganter und Zahn, Brandenburg und Hoffmann). Wird der Sinusknoten anatomisch oder functionell ausgeschaltet, so können die stromabwärts gelegenen Centren für ihn eintreten, und zwar sowohl der Vorhofsknoten wie der Kammerknoten und seltener dessen Ausläufer. Unter welchen Bedingungen die verschiedenen Abschnitte in Function treten, ist noch nicht völlig klar. Jedenfalls ist es meistens der Vorhofs- oder Kammerteil des Atrioventricularknotens, seltener, wie gesagt, die Kammerabschnitte des Reizleitungssystems. Hat der Vorhofsknoten die Führung übernommen, der für gewöhnlich dem Sinusknoten untergeordnet ist, da er

nur nach Ausschaltung desselben seine führende Tätigkeit geltend macht, so erkennt man das an der geringeren Frequenz des Herzschlages, an der Verkürzung des A_s-V_s-Intervalls (welches aber noch positiv bleibt) und an dem Negativwerden der Vorhofszacke im Elektrocardiogramm (Lohmann, Hering, Ganter und Zahn, Brandenburg und Hoffmann). Aber auch der Kammerknoten kann gleich für den Sinusknoten einspringen, wobei die Herzaction eine wesentlich niedrigere Frequenz aufzuweisen pflegt, das A_s-V_s-Intervall aufgehoben wird (so dass Vorhof und Kammer synchron schlagen) und die Vorhofszacke des Elektrocardiogramms verschwindet bzw. überlagert ist.

Es ist bis jetzt noch nicht gelungen, die Stelle sicher festzulegen, an welcher das A_s-V_s-Intervall gleich Null wird. Die Verkürzung desselben tritt allmählich ein, je tiefer man die Centren absucht. Theoretisch könnte man an die Grenze zwischen Vorhofs- und Kammerknoten denken und annehmen, dass der Vorhof noch so lange vom Vorhofscentrum aus betätigt wird, wie das A_s-V_s-Intervall Werte über Null hat und dass er rückläufig vom Kammerknoten seine Reizimpulse empfängt, also von einem nicht mehr zum Vorhof gehörigen Abschnitte der cardiomotorischen Centren, wenn das A_s-V_s-Intervall aufgehoben ist. An dieser Stelle etwa müsste daher auch die bekannte Ueberleitungsverzögerung stattfinden, deren Sitz in dem complicierten Flechtwerk des Kammerknotens gesucht wurde (Hering, Zahn, Koch), die man aber auf Grund theoretischer Ueberlegung auch in der Uebergangszone vom Vorhofs- zum Kammerknoten vermuten kann (Aschoff), da ja bei der Tätigkeit des letzteren der Vorhof eigentlich schon rückläufig erregt wird. Jedenfalls ist experimentell erwiesen, dass sich aus der Gesamtmasse des Aschoff-Tawaraschen Knotens, der anatomisch als aus zwei verschiedenen Abschnitten bestehend angesehen werden muss, auch physiologisch functionell verschiedenwertige Zonen unterscheiden lassen.

Das hat sich nun nicht nur bei localen physiologischen Experimenten gezeigt, sondern auch, wie aus einer unlängst erschienenen Arbeit von Ganter und Zahn hervorgeht, bei indirecter Untersuchung durch den Vagus. Es ist schon länger bekannt, dass (wenn auch nicht in allen Fällen, so doch vorzugsweise) der rechte Vagus im wesentlichen auf den Sinusknoten, der linke auf den Aschoff-Tawaraschen Knoten einwirkt (Hering, Lohmann, Rotberger und Winterberg, Cohn, Ganter und Zahn). Dass tatsächlich diese Centren die Angriffsstelle der Vaguswirkung sind, konten die letztgenannten Untersucher dadurch noch beweiskräftiger hervorheben, dass sie durch Erwärmung der betreffenden Centren die Vaguswirkung vermindern, aufheben oder übercompensieren konnten. Was uns hier für die Zweiteilung des A.-V.-Knotens besonders interessiert, ist die Tatsache, dass bei vorübergehender oder definitiver Ausschaltung des Sinusknotens nach Vagusreizung dieser Reiz nicht auf alle Abschnitte des A.-V.-Knotens gleich intensiv zu wirken braucht, so dass der mindergehemmte Teil die Führung behält und die wechselnden A_s-V_s-Intervallwerte (positiv, null, negativ) anzeigen, welcher Abschnitt am wenigsten bzw. am stärksten betroffen ist. So liess sich durch Vagusreiz nach Ausschaltung des Sinusknotens Ueberleitungsstörung



zwischen Vorhof und Kammer erzeugen, ähnlich wie bei Coronarsinusrhythmus (Vorhofsknoten) durch Abkühlung der Vorhofsknotenabschnitte.

Als letzte bisher physiologisch (ebenfalls von Ganter und Zahn nachgewiesene) Reizbildungsetappe kommen die Ausläufer des Kammerknotens, d. h. Stamm und Schenkel des Reizleitungssystems in Betracht, wie durch die Methode der localen Abkühlung und Erwärmung nachgewiesen wurde, wobei hervorgehoben werden muss, dass deutliche Wirkung nur von den Stellen der Ventrikel erzielt wurde, welche dem Verlauf der Schenkel entsprachen, dass diesen Stellen zum mindesten ein wesentliches Uebergewicht über die benachbarte Ventrikelmusculatur zugesprochen werden muss. Die Automatie dieser unterhalb des Kammerknotens gelegenen Centren tut sich kund durch ebenfalls beträchtliche Frequenzverminderung des Herzschlages und stets negatives A_s-V_s-Intervall.

Es ist nicht meine Absicht, im Rahmen dieser Zeilen, die einen kurzen Ueberblick über den gegenwärtigen Stand unserer Anschauungen von der anatomisch-physiologischen Localisation der Herzcentren geben sollen, die Pathologie der Reizbildungscentren eingehender zu besprechen. Nur einige kurze Hinweise auf ihre Beziehungen zu den chronischen Arhythmien seien mir erlaubt. Ich habe schon an anderer Stelle und zuletzt gelegentlich des internationalen Congresses in London darauf hingewiesen, dass die anatomischen Untersuchungen an Herzen von Fällen von Pulsus irregularis perpetuus eine einheitliche Aetiologie in Bezug auf die specifischen Muskelsysteme nicht erkennen lassen. Die hauptsächlichsten Befunde an den Herzen solcher Fälle deuten einerseits auf Stauung, die besonders den rechten Vorhof mitbetrifft, andererseits auf chronische entzündliche Processe im Bereiche der Mitral- und Aortenklappen und deren Ansatzgebieten, der Aortenwurzel bzw. der Pars membranacea und des Annulus fibrosus der Scheidewände. Da sich ausserdem in einer Reihe von Fällen eine gewisse Ueberdehnung und regressive Veränderung der specifischen Muskelsysteme, besonders des Sinusknotens, zeigten, glaubte ich die Hypothese aufstellen zu können, dass man beim Pulsus irregularis perpetuus sich den Mechanismus der Herzaktion durch ein Widerspiel zwischen erschöpftem Sinusknoten und für ihn sich einsetzendem Vorhofknoten bewirkt denken könne, und dass das Infunktiontreten des Vorhofknotens bei fehlender oder nicht genügender Betätigung des Sinusknotens eventuell auf chemische, mechanische oder entzündliche Reize zurückgeführt werden könne. Ich hob dabei die venöse Stauung besonders im Coronarvenengebiet, wo der Vorhofsknoten ausläuft, für Fälle von Emphysem, Arteriosklerose und dergleichen hervor, ferner die nahen Beziehungen des Vorhofs- und Kammerknotens zu den Teilen der Herzscheidewände, an welchen die bei Arhythmia perpetua procentualiter so häufig erkrankten Mitral- und Aortenklappen ansetzen, so dass man bei den vorgeschrittenen Fällen, besonders den schweren Mitralstenosen, an directe mechanische Zerrung und Erschütterung dieses wichtigen Gebietes denken muss, abgesehen von den entzündlichen, von den Klappen übergreifenden Processen und der auch bei diesen Herzen bestehenden venösen Stase. Auch die un-

regelmässige Durchblutung der Herzcentren, die man auf Grund der histologischen Veränderungen der Knotengefässe annehmen muss, sind im Zusammenhange mit der allgemeinen Stauung zu nennen. Dass man in selteneren Fällen (z. B. bei Basedow) auch an indirecte nervöse Einflüsse auf die entsprechenden Centren denken muss, ist nach den vorerwähnten Untersuchungen über die Angriffspunkte der Vagi wohl anzunehmen.

Aber auch auf Grund physiologischer Experimente hat man einige Berechtigung, für eine gewisse Anzahl von Fällen an dominierende Tätigkeit des Vorhofsknotens zu denken. Es ist dem Kliniker bekannt, dass paroxysmale Tachycardie und Arhythmia perpetua wesensverwandte pathologische Processe sein müssen, da das eine Krankheitsbild in das andere bei demselben Patienten übergehen und dieser Wechsel sich häufiger wiederholen kann. Ganter und Zahn erwähnen nun ein Experiment, in welchem sie durch leichte mechanische Reizung der hinteren Vorhofswand Tachycardien mit einer Frequenz von etwa 250 hervorrufen konnten. Da das Vorhofselektrocardiogramm dabei eine negative Zacke aufwies, vermuteten sie im Vorhofsknoten das augenblickliche Centrum, und tatsächlich konnten sie auch durch Abkühlung dieser Stelle die Tachycardie zum Verschwinden bringen. Ferner beobachteten sie, dass Druckdifferenzen bei der Durchspülung künstlich genährter Herzen Wechsel im Ausgangspunkt der Herzreize in der Weise hervorrufen können, dass Druckerniedrigung dem Vorhofsknoten, Druckerhöhung dem Sinusknoten die Führung verschaffen konnte. Diese Beobachtungen bestätigen im gewissen Sinne unsere auf Grund der anatomischen Untersuchungen gegebenen Hypothesen (wenn auch nur mit Vorsicht vom Experiment auf die Verhältnisse am Lebenden geschlossen werden darf), dass für die erwähnten chronischen Arhythmien die Ursprungsstelle der Herzreize unter Umständen durch ein Widerspiel zwischen den anatomisch festgelegten Centren bestimmt wird und dass auch pathologische Reize (Stauung, Erschütterung usw.) für das Zustandekommen der Herzstörung für manche Fälle in Betracht kommen werden. Ich glaube, dass gerade für die chronischen Arhythmien mehr die Reizhypothese in Frage kommt, während man bei den insufficienten reinen Herzhypertrophien (Nephritikerherz) mehr die Erschöpfungshypothese ins Auge fassen müsste.

Anmerkung! Eine ausserordentlich interessante Arbeit über „Das Elektrocardiogramm der Arhythmia perpetua“ bringt, wie ich nach Abschluss meiner Zusammenfassung erfahre, K. Fahrenkamp in Bd. 112 des Deutschen Archivs für klinische Medizin. Besonders bemerkenswert erscheinen mir seine Beobachtungen, dass man für den Pulsus irregularis perpetuus die Vorhofsstörung weniger oft in Flimmern als vielmehr in einer Vorhofstachysystolie zu suchen hat. Das stimmt mit den anatomischen Untersuchungen insofern überein, als man tatsächlich oft genug die Musculatur des Vorhofes zwar wohl überdehnt und regressiv, aber doch nicht so hochgradig verändert findet, dass man keine oder nur flimmernde Tätigkeit von ihr voraussetzen könnte. Da aber nicht nur die Beschaffenheit der gewöhnlichen Musculatur, sondern mehr die Func-

tion der Reizbildungsstellen für die Erklärung der Tachysystolien in Frage kommt, ist es von besonderem Interesse, aus seinen Elektrocardiogrammen über ihre Tätigkeit zu erfahren. Wie F. zeigt, ist das Bild ein ausserordentlich vielgestaltiges und abnorme Erregungen können von allen Teilen der specifischen Muskelsysteme ausgehen, auch von den Kammerabschnitten, wie schon Hoffmann gezeigt hat. Dass auch Ueberleitungsstörungen mit im Spiele sind, liess sich an der Hand der Curven deutlich zeigen und ist ja auch ohne weiteres verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, dass man bei Pulsus irregularis perpetuus bei einer Ventrikelschlagzahl von etwa 50/150 mit Vorhofstachysystolien von 200/400 und darüber, ja mit Flimmern rechnen muss. Ich glaube, dass diese Tatsachen mit unseren Beobachtungen insofern in Einklang gebracht werden können, als wir öfters auch am Reizleitungssystem, wie früher erwähnt, Zeichen regressiver Veränderungen besonders der Ueberdehnung finden konnten. Wie man sich aber im Einzelnen die Ueberleitungsstörungen erklären will — ob die frequent kommenden Vorhofsreize erst in gewisser Summation wirken, ob die Kammerabschnitte des Reizleitungssystems nicht mehr anspruchsfähig genug sind, oder die Ventrikeltriebmusculatur selbst —, ist nach wie vor eine offene Frage, ebenso woher die Frequenz der Vorhofstätigkeit kommt, für welche ich auf die von uns gegebenen Erklärungsmöglichkeiten verweise. Auch F. nimmt für manche Fälle ektopische Vorhofsreize, die sich durch negative Vorhofszache kund tun (und deshalb wohl auf den Vorhofsknoten zu beziehen sind), als die Quelle der Vorhofserregungen an.

Die der Arbeit beigegebene Tabelle gibt im übrigen an klinischen Diagnosen im grossen und ganzen dieselben Herzveränderungen an, wie ich sie pathologisch-anatomisch in annähernd demselben Verhältnis fand und zwar Mitralstenosen in über der Hälfte der Fälle, demnächst Arteriosklerose, Aortenfehler und Lues.

Erklärung der Abbildung auf Tafel I.

Schematische Darstellung der specifischen Muskelsysteme im menschlichen Herzen (nach Aschoff-Koch).

Rechter Vorhof nur zum Teil eröffnet, die übrigen Herzhöhlen auf dem Durchschnitt. W. = Wenckebachscher Muskelzug; L. S. K. = Linke Sinusklappe; V. E. = Valvula Eustachii; V. Th. = Valvula Thebesii; S. Str. = Sinusstreifen; V. S. u. K. S. = Vorhofs- u. Kammerscheidewand; S. K. (grün) = Sinusknoten; V. K. (blau) = Vorhofsknoten bzw. Vorhofsteil des Aschoff-Tawaraschen Knotens; Reizleitungssystem (rot); K. K. = Kammerknoten bzw. Kammerteil des Aschoff-Tawaraschen Knotens; St. = Stamm des Reizleitungssystems (Hissches Bündel); R. S. u. L. S. = Rechter und linker Schenkel des Reizleitungssystems; Au. r. u. Au. l. = Ausbreitungen des Reizleitungssystems; f. S. = falscher Sehnenfaden.



II.

Beitrag zur Eisenwirkung.

Ein Versuch, die Unterschiede in der Wirkung der Eisenpräparate zu erklären.

Von

Dr. med. **Johannes Trebing,**

I. Assistent der Prof. v. Bardelebenschen Poliklinik für Frauenleiden in Berlin.

In einer gynäkologischen Poliklinik der Grossstadt bietet sich dem behandelnden Arzt Gelegenheit, viele Fälle von Chlorose und secundärer Anämie zu sehen, so dass er bei einiger Aufmerksamkeit eine gewisse Erfahrung über die Wirksamkeit des Eisens erwirbt.

Bei meinen sich über eine längere Reihe von Jahren erstreckenden Beobachtungen habe ich anfangs anorganische Eisensalze in Anwendung gebracht und habe mit diesen befriedigende Resultate insbesondere bei Chlorose gesehen, nicht in gleichem Masse dagegen bei Anämie. Aus diesem Grunde ging ich von den anorganischen Eisensalzen zu organischen Verbindungen, zunächst zum Ferrum oxydatum saccharatum und Ferrum citricum und dann zum Eiseneiweiss über. Ich blieb schliesslich beim Eisentropon stehen. Nur gelegentlich wandte ich noch anorganisches Eisen aus wissenschaftlichem Interesse an, um Vergleiche anstellen zu können.

Eisentropon enthält sehr viel Eisen (2,6 pCt.) und zwar in fester organischer Bindung an Eiweiss; es hat sich mir sowohl bei Chlorose, wie bei Anämie recht wirksam erwiesen.

Im Laufe der Zeit bin ich zu der Ueberzeugung gekommen, dass die Wirkung organischen und anorganischen Eisens tatsächlich verschieden ist. Die Ursache hiervon war mir zunächst nicht klar.

Mit der grossen Mehrzahl der Autoren stehe ich auf dem Standpunkt, dass die experimentell begründete Theorie Hofmann-von Noorden von der Einwirkung des medicamentösen Eisens auf die blutbildenden Organe, speciell das Knochenmark richtig ist. Niemals habe ich daran gezweifelt, dass sowohl anorganisches wie organisches Eisen resorbiert wird und in den Blutkreislauf gelangt, dass mithin beiden eine Reizwirkung auf das die Erythrocyten bildende Knochenmark zukommt, vorausgesetzt, dass Eisen in genügender Menge im Blute kreist.

Nähere Aufklärung über die **Resorption des Eisens** geben experimentelle Untersuchungen. Mittelst künstlich angelegter Darmfistel kann man beim Tiere feststellen, dass sich im oberen Teile des Dünndarms mehr Eisen vorfindet als im unteren. In den Faeces ist ebenfalls mehr Eisen vorhanden als im unteren Dünndarm. Dies besagt, dass Eisen im Dünndarm resorbiert und im Dickdarm wieder ausgeschieden



wird. Solches gilt sowohl für das Nahrungseisen, wie für organisches und anorganisches medicamentöses Eisen. Bestätigt wird der Befund durch mikrochemische Untersuchungen der Darmschleimhaut. Mit Hilfe der permanenten Fistel im unteren Ileum ist es möglich, ziemlich genau festzustellen, wieviel von einer bekannten Menge stomachal zugeführten Eisens unresorbiert bleibt, woraus sich durch Differenz die Menge des resorbierten Eisens ergibt. In der Literatur niedergelegte Resorptionsversuche zeigen beträchtliche Differenzen in der Resorptionsfähigkeit der verschiedenen Eisenmittel; die Befunde schwanken von 40 bis 80 pCt. Hervorzuheben aber ist, dass die hohen Zahlen auch für anorganisches Eisen gefunden sind. Ein Unterschied zu Gunsten der einen oder anderen Gruppe besteht also nicht. Man ist nicht berechtigt, hinsichtlich der Resorption einen Wesensunterschied zwischen organischem und anorganischem Eisen anzunehmen.

Um über den Grad der Resorption des Eisentropons orientiert zu sein, machte ich etliche Versuche, indem ich kleineren und grösseren Hunden eine Fistel der letzten Dünndarmschlinge anlegte und nach erfolgter Wundheilung den Eisengehalt des hier austretenden Darminhalts feststellte. Ich konnte auf diese Weise eine Resorption bis zu mehr als 75 und fast 80 pCt. des im Eisentropon stomachal zugeführten Eisens nachweisen. Es ergibt sich hieraus, dass Eisentropon an der oberen Grenze des bisher bekannten Resorptionsgrades von Eisenpräparaten steht.

Da bei der Resorption verschiedener Eisenpräparate nur graduelle Differenzen vorliegen, welche die Verschiedenartigkeit der Wirkung organischer und anorganischer Präparate nicht zu erklären vermögen, kam mir der Gedanke, es könne vielleicht hinsichtlich der **Assimilation** ein wichtiger Unterschied bestehen. In der Literatur zerstreut fand ich mehrfach hierauf bezügliche Andeutungen. Einen Beweis aber für ev. Unterschiede in der Assimilationsfähigkeit zu erbringen, erschien mir sehr schwer. Da fiel mir die Dissertation von O. Wolter, „Ueber das Harneisen"[1]) in die Hände. Diese regte mich zum Nachdenken an. Fest steht nämlich bisher nur die Assimilation des organischen Eisens, welches sich in unserer Nahrung vorfindet. Die Assimilation dieses Eisens ist dadurch bewiesen, dass der gesunde Mensch, der in seinem Körper einige Gramm Eisen beherbergt, für gewöhnlich nur organisches Nahrungseisen zu sich nimmt. Für anorganisches Eisen ist die Assimilationsfähigkeit bisher weder bewiesen noch widerlegt.

Die Ausscheidung des Eisens aus dem Körper erfolgt zum grössten Teil auf dem Wege des Darms, und zwar findet sich hier neben assimiliertem und nur resorbiertem Eisen auch solches, das den Darm überhaupt nicht verlassen hat. Rückschlüsse vom Eisen des Darminhalts auf die Assimilation sind somit nicht möglich. Anders verhält es sich mit dem Harneisen. Im Harn findet sich nur solches Eisen, welches vom Körper assimiliert war und dann beim Stoffwechsel als abgenutzt und unbrauchbar zur Ausscheidung gelangt. Allerdings wird im Harn nur ein Teil dieses Eisens ausgeschieden. Doch kann mit Sicherheit gesagt werden,

1) Inauguraldissertation. Rostock 1909.



dass dieser Teil einen stets gleichen Procentsatz des jeweils zum Abbau gelangten Körpereisens ausmacht, weil die Nieren durch die Aa. renales im Verhältnis zum übrigen Körper normaler Weise immer die gleiche Menge Blut erhalten. Die Menge des Harneisens ist daher abhängig vom Eisenverbrauch, d. i. Abbau eisenhaltigen Körpergewebes. Je eisenreicher der Körper ist, desto mehr Eisen wird er naturgemäss in gleicher Zeit abbauen. Der Eisenreichtum des Blutes und der Gewebe hängt ab von der Menge des zur Assimilation kommenden Eisens. Man darf also vom Harneisen auch Rückschlüsse machen auf die Assimilation medicamentösen Eisens; doch ist dabei zu berücksichtigen, dass dem Körper zugeführtes Eisen nicht sofort im Harn wieder ausgeschieden wird, sondern, dass es hier erst nach einiger Zeit als abgenutztes für den Organismus nicht mehr taugliches Eisen erscheinen kann.

Ich führte nun, um mir ein klares Bild über die Assimilationsverhältnisse zu verschaffen, während eines Zeitraums von zwei Jahren in einer grossen Anzahl von Fällen bei dem Einnehmen sowohl von organischem, wie von anorganischem Eisen, Analysen des Harneisens aus.

Untersuchungsmethoden.

Von den Untersuchungsmethoden hat sich mir die neuerdings von Sachs und Friedenthal[1]) angegebene am besten bewährt. Abgesehen von dem geringen Instrumentarium, dessen man dafür benötigt und der verhältnismässig kurzen Zeitinanspruchnahme sind die Resultate, die man auf diesem Wege erzielt, durchaus genau genug, um mit ihnen arbeiten zu können.

Das Verfahren ist folgendes: In einem kleinen Porzellantiegel dampft man 5 ccm Harn bis zur Trockne ein und erhitzt bis zur Glühhitze. Nach dem Erkalten wird der Rückstand mit 1 ccm Aqua destill. und 1 ccm normaler Chlorwasserstoffsäure aufgenommen, mit 1 ccm Kaliumrhodanidlösung versetzt und der gebildete rote Farbstoff mit 2 ccm Aether ausgeschüttelt. Den auf diese Weise erhaltenen Farbenton vergleicht man mit einer Farbenskala von bestimmtem Eisengehalt, die man sich selbst sehr leicht aus einer $^1/_{10}$ normalen Eisenchloridlösung herstellen kann.

Die Methode Neumann, in der von O. Wolter[2]) angegebenen Modification, habe ich ebenfalls versucht, bin aber zu der Ueberzeugung gekommen, dass die hiermit gewonnenen Resultate nicht besser sind. Die dabei möglichen Fehlerquellen sind derart reichlich, dass es nur in einem chemischen Laboratorium bei ganz exactem Arbeiten möglich ist, ihrer Herr zu werden. In einem klinischen Laboratorium begegnen der Ausführung dieser Arbeitsweise nahezu unüberwindliche Schwierigkeiten.

Ergebnisse der Harnanalysen auf Eisen.

Bei meinen Untersuchungen erhielt ich durchweg übereinstimmende Resultate. In 29 Fällen habe ich die Analysen mehrere Wochen lang

1) Sachs und Friedenthal, Die Bestimmung des Eisens auf colorimetrischem Wege. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 32. S. 130.

2) l. c.



fortgesetzt und greife hier von den sehr gleichmässig ausgefallenen Tabellen einige heraus.

Anorganisches Eisen	Organisches Eisen		
I. Ferr. carbon. saccharat.	II. Ferr. oxydat. saccharat.	III. Eisentropon	IV. Eisentropon
25. X. 0,75 mg	27. I. 1,12 mg	7. XI. 0,75 mg	0 Tag 0,75 mg
26. X. 0,56 „	28. I. 0,94 „	8. XI. 0,94 „	0,94 „
28. X. 0,56 „	29. I. 0,75 „	9. XI. 0,94 „	0,94 „
29. X. 0,75 „	30. I. 0,94 „	10. XI. 0,75 „	0,75 „
30. X. 0,56 „	31. I. 0,94 „	11. XI. 0,94 „	0,94 „
31. X. 0,56 „	1. II. 0,94 „	12. XI. 0,75 „	1. Tag 0,94 „
1. XI. 0,75 „	Ordination Ferr.	Ordination Ferr.	Ordination Ferr.
Ordination Ferr.	3. II. **1,12** mg	14. XI. **1,12** mg	2. Tag **1,45** mg
2. XI. 0,56 mg	4. II. 0,37 „	15. XI. **1,5** „	3. „ **1,12** „
3. XI. 0,75 „	5. II. 0,56 „	16. XI. **1,87** „	4. „ 0,75 „
4. XI. **1,12** „	6. II. 0,75 „	18. XI. **1,12** „	5. „ 0,75 „
5. XI. **1,49** „	7. II. 0,56 „	19. XI. 0,75 „	6. „ 0,56 „
6. XI. **1,12** „	8. II. 0,37 „	20. XI. 0,56 „	7. „ 0,56 „
7. XI. **1,12** „	10. II. 0,56 „	21. XI. 0,56 „	8. „ 0,75 „
8. XI. 0,75 „	11. II. 0,37 „	22. XI. 0,37 „	9. „ 0,37 „
9. XI. 0,94 „	12. II. 0,75 „	23. XI. 0,56 „	10. „ 0,37 „
11. XI. 0,75 „	13. II. 0,37 „	25. XI. 0,75 „	11. „ 0,37 „
12. XI. 0,75 „	14. II. 0,75 „	26. XI. 0,37 „	12. „ 0,56 „
13. XI. 0,37 „	15. II. 0,75 „	27. XI. 0.37 „	13. „ 0,56 „
14. XI. 0,56 „	16. II. 0,37 „	28. XI. 0,75 „	14. „ 0,37 „
15. XI. 0,37 „	17. II. 0,75 „	29. XI. 0.75 „	15. „ 0,56 „
16. XI. 0,56 „	ausgesetzt	30. XI. 0,94 „	16. „ 0,75 „
18. XI. 0,37 „	18. II. 0,75 „	2. XII. 0,94 „	17. „ **1,5** „
19. XI. 0,37 „	19. II. 0,37 „	3. XII. 0,94 „	18. „ **1,12** „
20. XI. 0,37 „	20. II. 0,56 „	ausgesetzt	ausgesetzt
21. XI. 0,37 „	21. II. 0,37 „	4. XII. **1,12** mg	20. Tag **1,87** mg
ausgesetzt	22. II. 0,56 „	5. XII. **1,5** „	21. „ **1,12** „
22. XI. 0,56 mg	23. II. 0,37 „	6. XII. **1,12** „	23. „ 0,94 „
23. XI. 0,37 „	24. II. 0,37 „	7. XII. **1,87** „	24. „ **1,12** „
25. XI. 0,56 „	25. II. 0,56 „	8. XII. **1,12** „	25. „ 0,94 „
26. XI. 0,56 „	26. II. 0,56 „	9. XII. 0,75 „	
27. XI. 0,37 „		10. XII. **1,12** „	
28. XI. 0,56 „		11. XII. **1,5** „	
29. XI. 0,75 „		12. XII. **1,12** „	
30. XI. 0,56 „		13. XII. 0,94 „	
2. XII. 0,75 „		14. XII. **1,12** „	
3. XII. 1,12 „		16. XII. **1,5** „	
4. XII. 0,75 „		17. XII. 0,75 „	
5. XII. 0,75 „		18. XII. **1,12** „	
6. XII. 0,56 „			
7. XII. 0,37 „			

Betrachte ich diese Harneisentabellen, welche von chlorotischen Patientinnen stammen, so fallen zunächst die nicht unbeträchtlichen **täglichen Schwankungen der Harneisenmenge** auf. Auf solche ist kein Wert zu legen; sie finden sich verschiedentlich in der Literatur angegeben und sind ziemlich einfach zu erklären. Zunächst ist die Intensität des Stoffwechsels von Einfluss auf den Eisengehalt des Harns. Bei vermehrter Anstrengung wird mehr Körpersubstanz abgebaut, also auch mehr assimiliertes Eisen frei. Bei meinen poliklinischen Patientinnen habe ich ferner nicht den Eisengehalt aus einer Probe des gesamten Tagesurins bestimmt, sondern aus einer Einzelprobe den Eisengehalt des Harns auf ein Liter berechnet. Meine Zahlen sind daher in etwas

von der jeweiligen Flüssigkeitsaufnahme abhängig, denn vermehrtes Trinken setzt den procentualen Eisengehalt des Harns herab. Die täglichen Schwankungen müssen bei Betrachtung der Tabellen unberücksichtigt bleiben. Von Bedeutung sind nur die **Durchschnittszahlen** mehrerer Tage.

Meine Zahlen bleiben hinter den normalen Durchschnittszahlen des täglichen Harneisens (1 mg pro die) naturgemäss etwas zurück. Ich glaube aber sagen zu dürfen, dass meine Befunde — die ich ja nur unter sich vergleichen will — ein einigermassen richtiges Bild der im Harn zur Ausscheidung kommenden Eisenmenge geben.

Trotz der Vorbehalte resultieren durch das stets wochenlang fortgesetzte tägliche Untersuchen des Urins zu Vergleichen wohl geeignete Werte.

Sämtliche Tabellen, hier vertreten durch vier Muster, lassen eine allen gemeinsame Erscheinung erkennen. Alsbald nach dem Beginn des Einnehmens jedes Eisenpräparats, gleichgültig ob anorganisch oder organisch, zeigt sich ein deutlicher Anstieg des Harneisens, welcher sehr bald von einem Abfall zur vorhergehenden Höhe und noch darunter gefolgt wird.

Bei diesem vorübergehenden sofortigen Anstieg kann es sich keinesfalls schon um in den Urin übergegangenes Arzneieisen handeln (vgl. oben). Der Anstieg ist vielmehr unter Berücksichtigung der bisher allein bewiesenen Resorptionsfähigkeit des medicamentösen Eisens unschwer zu erklären: das in den Blutkreislauf aufgenommene Arzneieisen übt einen Anreiz auf die bei Chlorose darniederliegende Tätigkeit der blutbildenden Organe aus. Diese sind daher jetzt besser als vorher imstande, das organische Nahrungseisen zu assimilieren. Die Gewebe des Körpers stossen, da ihnen in erhöhter Menge neues verwertbares Eisen, herstammend aus der Nahrung, zugeführt wird, im gleichen Moment das älteste, schon recht verbrauchte Körpereisen ab. Dies ergibt den anfänglichen Harneisenanstieg in den Tabellen. Nachdem das geschehen ist, was nur wenige Tage erfordert, macht sich unter dem Einfluss des weiter eingenommenen und weiter wirkenden Eisens im Körper das Bestreben nach Eisenanreicherung geltend. Die Harneisenmenge geht zur Norm zurück und fällt auch etwas darunter.

Bis hierher stösst die Deutung der Tabellen auf keine Schwierigkeiten.

Nun findet sich aber in allen Fällen, in denen Eisentropon genommen wurde, nach etwa 2—3 Wochen ein zweiter, noch beträchtlicherer und länger andauernder Anstieg der Harneisenmenge. Was hat dieser zu bedeuten? Die Erklärung bringt ein Vergleich mit den Harneisenmengen beim Wechsel von eisenreicher und eisenarmer Nahrung. Wolter[1]) fand beim Hunde nach dem Uebergang von eisenreicher Fleischnahrung zu eisenarmer Brotfütterung ein beträchtliches Sinken der Harneisenmenge, welches nach Ablauf von 2 Wochen eintrat. Das Umgekehrte ist der Fall beim Uebergang von eisenarmer zu eisenreicher Kost. Diese Beobachtung ergibt zur Evidenz, dass das organische Nahrungseisen, soweit es assimiliert wird, erst nach 14 Tagen und später

1) l. c. S. 38.



im Urin erscheint, also eher nicht wieder abgebaut wird. Hiernach berechtigt der in allen 20 Fällen meiner Beobachtungen zwischen 2 und 3 Wochen nach dem Beginn des Einnehmens von Eisentropon eintretende zweite Anstieg der Harneisenmenge zu der Schlussfolgerung, dass das organisch an Eiweiss gebundene Arzneieisen (Eisentropon) ebenso wie das natürliche organische Nahrungseisen, welches ja auch an Eiweiss gebunden ist, nicht nur resorbiert, sondern auch, natürlich nur zu einem kleinen Teile, assimiliert wird.

Nach dem Einnehmen von anorganischem Eisen, aber auch nach anderem organischen Eisen als Eiseneiweiss z. B. nach Eisenzucker[1]), findet sich der zweite Harneisenanstieg kein einziges Mal unter 9 Fällen.

Die hier gefundene Aufklärung über Eisenassimilation bedeutet einen **Wesensunterschied der** verschiedenen **Eisenmedicamente.** Meine darauf fussende Ansicht ist folgende:

1. Dem Körper zugeführtes medicamentöses **Eisen** — gleichgültig welcher Art — **wird stets resorbiert,** allerdings in verschieden hohem Grade, wie die in der Literatur vorliegenden Befunde erkennen lassen. Eisentropon wird gut resorbiert.

2. Das künstlich hergestellte, **fest an Eiweiss gebundene Eisentropon** wird **ausserdem auch assimiliert,** in gleicher Weise wie das natürliche organische Nahrungseisen.

Halten wir hieran fest, so dient dies auch zur Erklärung der dem Praktiker geläufigen Tatsache, dass man mit anorganischen Eisenpräparaten zwar bei Chlorose ganz befriedigende Erfolge erzielt, dass sie bei Anämien aber versagen.

Das nach der Resorption in grosser Menge im Blute kreisende anorganische Eisen übt, da es nicht assimiliert wird, lediglich einen Reiz auf die blutbildenden Organe aus, dessen dieselben bei Chlorose bedürfen. Die Heilung wird hierdurch befördert, weil der Körper das organische Nahrungseisen jetzt besser ausnützt, d. h. zu einem grösseren Teile assimiliert als vorher. Heilung der Chlorose wird daher bei Verordnung anorganischen Eisens um so schneller eintreten, je eisen- und eiweissreicher zugleich die Nahrung ist. Dieser Standpunkt wird in der neueren Literatur mehrfach vertreten. Ich nenne als Beispiele von Noorden[2]) und Schmincke[3]).

Anders bei Anämie z. B. nach schwerer Krankheit oder Blutverlust. Hier liegt die Tätigkeit der blutbildenden Organe nicht darnieder, sie bedürfen keines Anreizes. Anämie heilt von selbst und zwar um so schneller, je eiweiss- und eisenreicher die Nahrung ist. Die Zufuhr anorganischen, nicht assimilationsfähigen medicamentösen Eisens ist ohne Einfluss auf den Verlauf der Anämie.

1) Eisenzucker, Ferrum oxydatum saccharatum ist chemisch eine organische Verbindung im Gegensatz zum Ferrum carbonicum saccharatum, dem Zucker nur mechanisch zugemischt ist.

2) von Noorden, Ueber Chlorose. Med. Klinik. 1910. Nr. 1.

3) Schmincke, Ein Beitrag zur Blutregeneration bei Eisenverabreichung. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 22.



Die künstlich hergestellte Eiseneiweissverbindung, das Eisentropon, von dem wir jetzt wissen, dass sie auch assimilationsfähig ist, hat aus diesem Grunde eine vielseitigere Wirkung als anorganische Eisensalze. Eisentropon wird resorbiert, übt infolge seiner Menge (hoher Eisengehalt), ebenso wie anorganisches Eisen bei Chlorose einen Anreiz auf die blutbildenden Organe aus — während der schwache physiologische Reiz des wenigen Nahrungseisens für den chlorotischen Organismus nicht genügt — und es kann ausserdem, ebenso wie Nahrungseisen direkt zum Aufbau eisenhaltigen Körpergewebes verwandt werden. Daher beschleunigt Eisentropon, im Vergleich zum anorganischen Eisen, den Heilungsverlauf der Chlorose noch mehr und es beansprucht nicht so sehr die gleichzeitige Zufuhr eisenreicher Nahrung. Bei Anämie, woselbst anorganisches Eisen unwirksam ist, erhöht Eisentropon die Menge des dem Körper gebotenen assimilationsfähigen Eisens, welches er sonst nur in der Nahrung finden würde; es beschleunigt daher auch hier die Heilung.

Frage ich nun, unter Berücksichtigung des Bisherigen, nach der Wirksamkeit der aus den Nahrungsmitteln hergestellten Eisenmedicamente z. B. der Blutpräparate, so ergibt sich als selbstverständlich, dass dies Eisen assimilationsfähig ist. Die Blutpräparate und ähnliche sind daher bei Anämien als Heilmittel zu betrachten. Infolge ihres geringen Eisengehaltes aber kann ihr Eisen, zumal sie durchweg ziemlich schlecht (nur bis zu 50 pCt.) resorbiert werden, nicht in grossem Ueberschuss im Blute kreisen; es kann also ebenso wenig wie sonstiges Nahrungseisen einen für Chlorose ausreichenden Anreiz auf die blutbildenden Organe ausüben. Blutpräparate usw. sind daher bei Chlorose unwirksam. — Diese hier theoretisch entwickelte Ansicht von der Unwirksamkeit der Blutpräparate bei der Chlorose vertritt u. a. die wissenschaftliche Deputation für das Medicinalwesen in einem Gutachten vom 11. Dezember zu dem Erlass vom 27. November 1912 auf Grund massgebender Publicationen[1]).

Zusammenfassung. Die Wirkungsweise anorganischer Eisensalze und organischer Eisenpräparate ist verschieden. Doch stehen manche chemisch organische Eisensalze, z. B. Ferrum oxydatum saccharatum — vermutlich auch Ferrum citricum — in ihrer physiologischen Wirkung den anorganischen Salzen gleich. Eine Klasse für sich bildet die künstlich hergestellte organische Eiseneiweissverbindung Eisentropon. Die aus Blut hergestellten Präparate haben keine andersartige Wirkung als eisenreiche Nahrungsmittel selbst.

Die bekannten Eisenmittel können in folgender Weise geordnet werden:

I. Anorganische Eisensalze.

II. Organische Eisenpräparate.

a) gewisse chemisch organische Salze, welche aber pharmakologisch den anorganischen Salzen gleichstehen.

b) Blutpräparate.

c) Eisentropon.

1) von Stark, Deutsche med. Wochenschr. 1898. Nr. 51; Skutetzky, Die neueren Arzneimittel in der ärztlichen Praxis. Berlin 1908.



Für die Wirksamkeit dieser vier Gruppen ergibt sich folgendes Schema:

	Es sind wirksame Heilmittel	
	relativ wirksam	vollkommen wirksam
bei Chlorose . .	Gruppe I und IIa	Gruppe IIc
bei Anämie . . .	(eisenhaltige Nahrung)	Gruppe IIb und IIc

Während also **die sonstigen Eisenpräparate entweder nur bei Chlorose oder nur bei Anämie nützen,** ist **das Eisentropon in beiden Fällen** ein **energisch wirksames Heilmittel.**

Mit diesen, auf Grund meiner Harnanalysen und unter Berücksichtigung einschlägiger Literatur entwickelten Ansichten stimmen meine Erfahrungen in Poliklinik und Praxis überein.



III.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Camerino.

Die Glykosurie bei experimentellen Nephritiden.

Untersuchungen

von

Riccardo Luzzatto.

ἐμοὶ δὲ δοκοῦσιν οἱ νεφροὶ πεπονθέναι.
(Galen.)

Die Glykosurien, die man gewöhnlich als solche renalen Ursprungs bezeichnet, können nach Pollak (1) in zwei Gruppen unterschieden werden: 1. Phloridzinglykosurie, 2. Glykosurien, hervorgerufen durch Gifte, die die Niere mehr oder minder tiefgehend verändern. Die Phloridzinglykosurie ist nie von Hyperglykämie begleitet; die anderen Formen sind bisweilen von mässiger Hyperglykämie begleitet, zu anderen Malen nicht. Zwischen den beiden Klassen von Glykosurien besteht ein durchaus fundamentaler Unterschied in dem Sinne, dass das Phloridzin keine Veränderung der Niere herbeiführt oder, erst nach langer Verwendung, leichte Veränderungen (2) verursacht, die nie derart sind, dass nur durch sie der Tod des Tieres eintritt, während die anderen von schwerer Nierenläsion begleitet sind und namentlich diese Läsionen sogar den Tod des Tieres herbeiführen.

Das Studium der Beziehungen, die möglicherweise zwischen der Nierenläsion und dem Auftreten der Glykosurie bestehen, gewinnt ein besonderes Interesse auch in bezug auf die menschliche Pathologie, wenn man bedenkt, dass man heutzutage zu der Annahme neigt, dass auch beim Menschen die Glykosurieformen renalen Ursprungs häufiger sind als man gewöhnlich glaubt, ja dass unter gewissen speciellen Bedingungen (z. B. im Schwangerschaftszustand) verhältnismässig häufig die Anwesenheit von Traubenzucker im Harn ohne Hyperglykämie [Frank (3)] beobachtet werden kann. Und die am meisten verbreitete Ansicht bezüglich derartiger Glykosurieformen ist die — wie übrigens in der Folge eingehender besprochen werden soll —, dass sie tatsächlich Analogien mit den experimentell bei Tieren hervorgerufenen Formen zeigen mit dem Unterschied, dass, während bei den letzteren das die Nierenglykosurie verursachende Gift künstlich eingeführt wird, d. h. exogenen Ursprungs ist, es beim Menschen endogenen Ursprungs ist.

Andererseits darf man aber auch nicht vergessen, dass in anderen, sehr zahlreichen Fällen das Vorhandensein von Nierenläsionen beim Menschen eine Bedingung darstellt, die das Erscheinen der Glykosurie erschwert, auch wenn Ursachen vorhanden sind, und dass diese bei normalen

Tieren constant eintritt, wie z. B. infolge Einwirkung des Phloridzins; es wurde sogar vorgeschlagen, letzteres zu verwenden, um beginnende Läsionen der Niere zu diagnosticieren. Wohl bekannt ist auch, dass beim Menschen sehr häufig die verschiedenen Nephritisformen von Hyperglykämie ohne Glykosurie und mithin von verminderter Durchlässigkeit der Niere für den circulierenden Zucker begleitet sind.

Die Glykosurien, die heutzutage von der Mehrzahl der Autoren für solche von wesentlich renalem Ursprung gehalten werden (wenn man von der Glykosurie durch Phloridzin absieht, die natürlich einen Typus für sich bilden muss und mit der ich mich hier nicht beschäftige), sind die durch Uransalze, Chromate und Cantharidin verursachten.

Diesen muss man — wie in meinem Laboratorium nachgewiesen wurde — die Glykosurie hinzufügen, die nach angemessenen Dosen von Natriumtellurat erscheint, und die Glykosurie durch Aloin, mit welch letzterer ich mich ziemlich eingehend in dieser Abhandlung beschäftigen werde, namentlich deshalb, weil, soviel ich weiss, obwohl ausführliche Arbeiten über die giftigen Wirkungen dieses Stoffes existieren, keine auf die Fähigkeit hingewiesen hat, die er besitzt, dass er nämlich rasch Glykosurie hervorruft, die oft bis zum Tode des Tieres andauert.

Nach einigen Autoren sollen auch Sublimat, Arsenik und vielleicht die Oxalsäure Glykosurie mit renalem Mechanismus verursachen können, aber mit diesen Giften zeigt sich die Glykosurie gewiss mit geringerer Constanz als dies mit den anderen oben angeführten Stoffen der Fall ist.

Was die Glykosurie durch Stoffe der Coffeingruppe anbelangt, die man eine Zeit lang für renalen Ursprungs hielt [Jacobi (4)] und die bei geeigneten Ernährungsbedingungen sich kundgibt und von Hyperglykämie begleitet ist, so nimmt man heutzutage allgemein an, dass sie höchstwahrscheinlich sympathischen Ursprungs ist und deshalb nichts zu tun hat mit den von schweren Nierenläsionen begleiteten Formen, mit denen allein ich mich jetzt beschäftigen will; doch darf man dabei die neueren Untersuchungen Franks (3) nicht vergessen, der die Möglichkeit nicht in Abrede stellt, dass auch bei der Coffeinglykosurie das Nierenelement von Bedeutung ist.

Von etwas verschiedener Art im Vergleich zu der, von welcher ich in dieser Abhandlung ausführlich zu sprechen gedenke, sind die Glykosurieformen, welche nach Injection von Extrakten aus Organen [Lépine (5)] oder Pankreasserum [De Mayer (6)] auftreten, die hypoglykämische Glykosurie, die bisweilen auf Zustände intensiver Hyperglykämie folgt [Bang (7), und die durch Salze verursachte Glykosurie; ich sage, sie sind von etwas verschiedener Art, weil diese Glykosurieformen sehr vorübergehend sind und weil die Nieren nach Einwirkung der oben erwähnten Stoffe keine bemerkenswerten Läsionen zeigen.

Welches sind die Kriterien, auf Grund deren es uns gestattet ist, über die renale Natur einer Glykosurie ein Urteil zu fällen?

Die Kriterien, auf die wir uns stützen, müssen nach meiner Anschauungsweise mehrere sein, weil wir uns im speciellen Falle absolut nicht auf einen einzigen Umstand, wie wichtig er auch sein mag, berufen können, um ein sicheres Urteil abzugeben.



Nach **Frank** (3) muss man vor allem den folgenden Bedingungen Bedeutung beimessen: 1. dem Umstande, dass der Zucker des Blutes während der Glykosurie nicht zunimmt, sondern vielmehr abnimmt; 2. dem Fehlen jeder Veränderung im Austausch der Kohlehydrate nach Abtragung der Nieren; 3. der Fortdauer der Zuckerausscheidung, wenn die Kohlehydrate entzogen werden, oder geradezu beim Hungern. Diesen müsste, wenn ich nicht irre, wenigstens in den typischsten und sicheren Fällen, mit denen ich mich hier zu beschäftigen gedenke[1]), eine weitere Bedingung hinzugefügt werden, nämlich das Vorhandensein von Nierenläsionen, die vorwiegend das Epithel der gewundenen Kanälchen betreffen.

Die erste Bedingung, die eintreten müsste, nämlich die Anwesenheit von Zucker im Harn mit normalen oder subnormalen Zuckermengen im Blute, ist gewiss in hohem Grade in Erwägung zu ziehen, ja, sie war bis vor kurzer Zeit die einzige, der man eine absolute Bedeutung zuerkannte. Heute müssen wir jedoch annehmen, dass, wenn das positive Ausfallen dieses Datums von hervorragender Bedeutung ist, um anzunehmen, dass die Glykosurie renalen Ursprungs ist, der entgegengesetzte Umstand, nämlich das Vorhandensein von Hyperglykämie, nicht für sich allein genügt, um den erwähnten Ursprung auszuschliessen. Auf diese Frage hat mit Recht **Pollak** (1) die Aufmerksamkeit gelenkt, der annimmt, dass bei renalen Glykosurien auch mässige Hyperglykämie angetroffen werden kann. Um den renalen Ursprung der Glykosurie bei einigen experimentellen Nephritiden auszuschliessen, wenn man keine Hypoglykämie constatiert, müsste man wissen, ob und in welchem Grade die Glykosurie sich kundgeben würde, wenn die Nierenläsion nicht gleichzeitig vorhanden ist, und zwar deshalb, weil die sogen. Toleranzgrenzen dem circulierenden Zucker gegenüber gewiss nicht bestimmt sind, sondern je nach der Beschaffenheit vieler Umstände variieren [**Liefmann** und **Stern** (8)]. Im allgemeinen kann man sagen, dass unter normalen Nierenverhältnissen der Procentgehalt des Zuckers im Blute bis auf 0,18 pCt. steigen kann, ohne dass Glykosurie eintritt. Um aber die Frage auf sichere Weise zu entscheiden, müsste der Grund bekannt sein, weshalb die gesunde Niere und sehr häufig, wenigstens in der menschlichen Pathologie, auch die kranke, dem Uebergang des Zuckers aus dem Blute in den Harn Widerstand entgegensetzen.

Wir wissen nur, dass auf allgemeine Art, wenn der Blutzucker eine gewisse Concentration übersteigt, sein Durchgang durch die Niere stattfindet (Glykosurie directe Folge der Hyperglykämie), aber wir wissen auch, dass Bedingungen existieren, unter denen ungeachtet der sogar beträchtlichen Hyperglykämie die Glykosurie fehlt.

So beobachtet man, wie schon angedeutet wurde, bei vielen Nephritikern, namentlich bei den interstitiellen Formen der Nierenentzündung, beträchtliche Hyperglykämie ohne Glykosurie. Experimentell lassen sich sodann Bedingungen herbeiführen, unter denen, obwohl die Nieren nicht verletzt werden, eine nicht von Glykosurie begleitete intensive Hyper-

1) Mit Ausschluss also der Phloridzinglykosurie, mit der ich mich, wie ich schon sagte, in dieser Arbeit nicht beschäftige.



glykämie auftritt. In dieser Hinsicht will ich an die Untersuchungen von Wilenko (9) und von Pollak (1) erinnern.

Nach den Untersuchungen von Wilenko (9) bewirkt intravenöse Injection von concentrierten (20 proc.) NaCl-Lösungen intensive Hyperglykämie (sogar 5—6 prom.), ohne dass Glykosurie, oder doch nur anfangs, eintritt. Die Hyperglykämie ist in solchen Fällen die Folge der Einwirkung des Kations Na auf das sympathische Nervensystem; sie zeigt Analogie mit der auf die Bernardsche piqûre folgenden Hyperglykämie; sie kann durch gleichzeitige Einspritzung von Calciumsalzen, z. B. $CaCl_2$, verhindert werden. Die Adrenalinglykosurie ist viel weniger intensiv, wenn intravenöse Injectionen von Alkalisalzen in starker Concentration gemacht werden, weil nach Wilenko die Nieren wegen der Wirkung des Salzes weniger durchlässig für den Zucker geworden sind und mithin der osmotische Factor es wäre, der die geringe Permeabilität der Niere für den Zucker verursacht, während die durch das Kation Na bewirkte Hyperglykämie nicht mehr eintritt, wenn gleichzeitig ein Calciumsalz injiciert wird. Die durch das Na-Ion verursachten reizenden Wirkungen auf den Sympathicus werden also durch die Anwesenheit des Ca-Ions neutralisiert.

Die Nierendurchlässigkeit dem Zucker gegenüber wird auch modificiert, wenn die molekulare Concentration des Blutes zunimmt auch infolge der Einwirkung anderer Stoffe, die vom NaCl verschieden und nicht elektrolytisch sind, z. B. des Traubenzuckers selbst. So wurde nachgewiesen (Wilenko), dass bei Kaninchen die Adrenalinglykosurie infolge intravenöser Injection von 14—15 ccm einer 40 proc. Traubenzuckerlösung beträchtlich abnimmt. Zweifellos gehört die Glykosurie durch Magnesiumsalze, die ebenfalls durch gleichzeitige Injection von Calciumsalzen verhindert wird, in das von Wilenko erläuterte Bild, auf das wir im obigen hingewiesen haben.

Was nun die durch Salze hervorgerufene Glykosurie betrifft, so darf auch nicht unerwähnt bleiben, dass Experimente gemacht worden sind, nach denen intravenöse Injection von Alkalisalzen (NaCl) unter bestimmten experimentellen Bedingungen Glykosurie mit einem von dem erwähnten ganz verschiedenen Mechanismus hervorrufen könnten, insofern als es sich um hypoglykämische Glykosurien handeln würde. Nach den seit dem Jahre 1871 ausgeführten Untersuchungen von Bock u. Hofmann (10) verursachen ins Gefässsystem mit der Geschwindigkeit von mindestens 5 ccm pro Minute injicierte 1 proc. NaCl-Lösungen bei Kaninchen Polyurie und Glykosurie ohne Hyperglykämie. Dies konnte Külz (11) bei Hunden nicht bestätigen. Underhill und Closson (12) wiederholten die Experimente von Bock und Hofmann, indem sie jedoch $^1/_2$ molekulare, d. h. ungefähr 3 proc., NaCl-Lösungen verwendeten und 90 ccm der erwähnten Lösung im Zeitraum von 12 Minuten in die Venen injicierten. 24 Minuten nach Beginn des Experimentes fanden sie eine beträchtliche Zuckermenge im Harn mit ausgeprägter Hypoglykämie (bis zu 0,05 pCt.). In letzter Zeit übte Frank Kritik an diesen Experimenten in dem Sinne, dass er annimmt, die genannten Autoren hätten die Modificationen nicht genügend berücksichtigt, die im Zuckergehalt des Blutes eintreten, wenn



die Tiere, Kaninchen, der Fixierung im Operationsbett und operativen Eingriffen (Isolierung der Vene usw.) unterzogen werden, welche Umstände nach **Frank** stets Hyperglykämie bewirken. **Frank** glaubt, dass bei der durch Salze hervorgerufenen Glykosurie die Hyperglykämie eine ausgezeichnete, für das Auftreten der Glykosurie prädisponierende, jedoch nicht wesentliche Bedingung sei. Dies glaubt er deshalb, weil unter den erwähnten Bedingungen der Grad von Hyperglykämie, der erreicht wird, bei Kaninchen nicht hinreicht, um Glykosurie herbeizuführen. Deshalb ist er der Ansicht, dass auch das Nierenelement von Bedeutung für das Eintreten der Erscheinung ist und insbesondere der Umstand, dass die Nieren von beträchtlichen Flüssigkeitsmengen durchzogen werden, wie es bei den Experimenten von **Underhill** und **Closson** der Fall ist, die wahre Ursache der Glykosurie ist; wenn das Tier dagegen nach und nach uriniert und die Glykosurie eintritt, verschwindet allmählich die Hyperglykämie und es kann sogar ein leichter Grad von Hypoglykämie erreicht werden, jedoch nie ein so intensiver Grad, wie er nach den Experimenten der beiden vorhin citierten Autoren beobachtet werden soll.

Wichtig in Bezug auf die Frage, auf die ich früher hingewiesen habe, nämlich auf die nach der verminderten Durchlässigkeit der Niere für den circulierenden Zucker, sind auch die jüngst veröffentlichten Untersuchungen von **Pollak** (1).

Dieser Autor hat nachgewiesen, dass, wenn man bei einem Tiere (Kaninchen) mehrere Tage hintereinander subcutan 1—2 mg Adrenalin-Chlorhydrat injiciert, während, wie bekannt, in den ersten Tagen eine sehr intensive Glykosurie eintritt, nach einer gewissen von Tier zu Tier veränderlichen Zeit (etwa 7—15 Tage), obwohl mit der Einspritzung gleicher Adrenalindosen fortgefahren wird, der Harn keinen Zucker mehr enthält, während das Tier von starker Hyperglykämie ergriffen ist. Und diese Bedingungen, die bei geeigneter Diät unter normalen Verhältnissen stets Glykosurie verursachen, eben wegen der von ihnen hervorgerufenen starken Hyperglykämien (z. B. subcutane Injection von 2,00 g Diuretin), veranlassen bei diesen Tieren keine Glykosurie mehr, obwohl das Blut 2,5—3,00 pM. Zucker enthält. In diesen Fällen spricht **Pollak** von Undurchlässigkeit der Niere für Zucker (**Zuckerdichtigkeit**). Aber die Durchlässigkeit für Zucker wird wiederhergestellt mittels Einwirkung des Uraniums, d. h. eines der Gifte, von denen man annimmt, dass sie Glykosurie infolge Nierenläsionen hervorrufen. In diesen Fällen bewirkt, wie **Pollak** nachwies, die Injection von etwa 1 cg Urannitrat intensive Albuminurie und Glykosurie. Es handelt sich also um durch einen renalen Mechanismus hervorgerufene wahre Glykosurie, weil infolge der speciellen Bedingungen, unter denen das Versuchstier sich befindet, die einzige Tatsache der Hyperglykämie nicht hinreicht, um die Glykosurie hervorzubringen, die sich hingegen kundgibt, nachdem die Läsion der Niere eingetreten ist.

Diese Untersuchungen **Pollaks** scheinen mir die grösste Beachtung zu verdienen, eben weil sie im Verein mit anderen Ueberlegungen, auf die ich schon hingewiesen habe, darauf hinzielen, die Grenzen, innerhalb welcher man von Glykosurie renalen Ursprungs sprechen kann, deutlich



festzustellen. Und dies ist von umso grösserer Wichtigkeit heutzutage, wo es, namentlich nach den Studien Franks, bekannt ist, wie vorsichtig man zu Werke gehen muss, ehe man die Hyperglykämie als Anfangsursache einer Glykosurie anführt, wenn dem Anschein nach ein etwas schwerer operativer Eingriff hinreichen kann, um beim Kaninchen Hyperglykämie hervorzurufen, die natürlich in keiner Beziehung zu der anfangs beobachteten Glykosurie stehen kann. Um nachzuweisen, dass die Hyperglykämie dann die Intensität der Glykosurie, die auch renalen Ursprungs ist, erhöhen kann, braucht man nicht viele Worte zu verlieren. Wenn die Niere infolge besonderer Bedingungen nicht geeignet ist, den Uebergang des in normaler oder subnormaler Menge im Blute enthaltenen Zuckers in den Harn zu verhindern, so wird sie umso weniger imstande sein, einen Ueberschuss an Zucker zurückzuhalten. Da dies feststeht, wird das zuerst Gesagte dadurch bestätigt, dass nämlich das auf dem Zuckergehalt des Blutes begründete Kriterium, um zu beurteilen, ob eine Glykosurie renalen Ursprungs ist oder nicht, sehr wichtig ist, wenn es positiv lautet, d. h. wenn Hypoglykämie oder normale Zuckermengen angetroffen werden, nicht ebenso wichtig, wenn es negativ ausfällt, oder die einfache Tatsache der Hyperglykämie reicht a priori nicht hin, um den renalen Ursprung auszuschliessen.

Sehr der Erwägung wert ist dagegen das auf dem Austausch der Kohlehydrate begründete Kriterium und insbesondere der Umstand, dass die gesteigerte Einführung der letzteren keine Zunahme der Glykosurie oder entsprechende Zunahme verursacht, wenn die eingeführte Zuckermenge sehr beträchtlich ist, ausserdem der Umstand, dass die Glykosurie fortdauert, wenn die Einführung stärkehaltiger Stoffe eingestellt wird, oder beim Hungern. In der Tat lässt das erste Kriterium sofort die pathologischen Formen, wie z. B. den Diabetes, ausschliessen, bei denen das Vermögen des Organismus, die Kohlehydrate enthaltenden Stoffe zu verwenden, beschränkt ist, und bei denen einer Zunahme der Einführung von Kohlehydraten, innerhalb je nach der Schwere der einzelnen Fälle veränderlicher Grenzen, eine Zunahme der Menge des ausgeschiedenen Zuckers entspricht. Ferner ist auch bekannt, dass, mit Ausnahme der schweren Formen, bei Entziehung der Kohlehydrate im gewöhnlichen Diabetes eine sehr beträchtliche Abnahme oder Verschwinden des Zuckers im Harn eintritt. Wenn wir nun bedenken — und auch darüber werden wir später noch ausführlicher sprechen —, dass in den Formen von renaler Glykosurie die im Harn enthaltene Zuckermenge stets beschränkt ist (im Maximum 1 pCt.), also eine Menge, die, wenn sie durch verminderte Fähigkeiten, die Kohlehydrate zu verwerten, zu erklären wäre, gewiss sofort bei Entziehung der letzteren verschwinden würde, so versteht man, nachdem dies vorausgeschickt ist, dass das Fortbestehen der Glykosurie unter den angedeuteten Bedingungen einen meiner Ansicht nach geradezu entscheidenden Wert zugunsten des renalen Ursprungs der erwähnten Glykosurien hat.

Dieser Wert ist, wenn ich nicht irre, höher als der auf der quantitativen Bestimmung des Blutzuckers nach Abtragung der Nieren begründete, denn wenn es sehr wahr ist, dass, da es sich um Glykosurien renalen

Ursprungs handelt, der Austausch der Kohlehydrate in derartigen Fällen nicht verändert sein muss, so ist andererseits auch wahr, dass, namentlich bei Kaninchen, ein so schwerer operativer Eingriff, wenigstens in der grossen Mehrzahl der Fälle, an und für sich zur Hyperglykämie führt, und deshalb lässt sich dieses Datum schwer verwerten.

Zusammenfassend kann man sagen, dass, wenn die angeführten verschiedenen Factoren berücksichtigt werden, so viele Zweifel und Ungewissheiten aufhören müssten, denen man noch in der Literatur hinsichtlich des renalen oder nicht renalen Ursprungs einiger Glykosurieformen begegnet. So erörtern noch viele Autoren, nachdem vielleicht die Glykosurieformen durch Uransalze und Chromate ausgeschieden sind — in bezug auf deren renalen Ursprung nun alle, wie ich glaube, übereinstimmen — ob die Glykosurie durch Sublimat, Cantharidin, Arsenik usw. renalen Ursprungs ist oder nicht. Dies geschieht, weil ein Autor Hyperglykämie, ein anderer Hypoglykämie findet, je nach dem Zeitabschnitt, in welchem das Blut entzogen wurde, der Schwere der zu seiner Entziehung ausgeführten Operation oder der mehr oder minder vollkommenen Technik, die angewendet wurde, um das Blut zu dealbuminisieren oder den Zucker quantitativ zu bestimmen usw.

Nun müssen wir aber nicht einen einzigen Factor berücksichtigen, sondern alle diejenigen, die ich früher angeführt habe. Auch dürfen wir nicht vergessen, dass man in der Wissenschaft nicht zu vertrauensselig sein und nicht annehmen soll, dass eine bestimmte Erscheinung eine einzige Ursache hat. Die biologische Erscheinung ist immer sehr compliciert und im speciellen Fall muss man auch die Möglichkeit ins Auge fassen, dass eine bestimmte Glykosurieform renalen oder nicht renalen Ursprungs ist, d. h. dass ein Gift, wenn es auch in den Nieren die speciellen Läsionen verursacht, welche gewöhnlich die Glykosurie begleiten, auch Veränderungen in anderen Organen, z. B. Leber, Pankreas, Nervensystem usw. veranlassen und auch Hyperglykämie hervorrufen kann, so dass eine Glykosurieform gemischten Ursprungs entsteht. Und in diesen Fällen kann die quantitative Untersuchung des Blutzuckers wichtige Kriterien für ein genaues Urteil ergeben, d. h. man muss sehen, ob die constatierte Hyperglykämie im allgemeinen und unter normalen Nierenverhältnissen hinreicht, um Glykosurie und von welchem Grade hervorzurufen. Andererseits sind das rasche Eintreten der Nierenläsion, das Erscheinen des Eiweisses vor dem Zucker und das Nichtverschwinden der Glykosurie beim Hungern sehr wichtige Daten, um zu gunsten auch des renalen Ursprungs schliessen zu lassen.

In den Formen von reiner renaler Glykosurie (mit Ausschluss der Glykosurie durch Phloridzin, die aus oben angeführten Gründen einen Typus ganz für sich bilden muss, und mit der ich mich in dieser Arbeit absolut nicht zu beschäftigen beabsichtige) ist die Harnzuckermenge nie gross und übersteigt selten 1,00 pCt. Und dieses Datum im Verein mit dem, das sich aus einer relativen Unabhängigkeit zwischen Glykosurie und Einführung von Kohlehydraten und aus der Constatierung der lädierten Functionsfähigkeit der Niere ergibt, ist gewiss sehr wichtig, namentlich wenn man bedenkt, dass bei den gewöhnlichen hyperglykämischen



Glykosurien (durch Adrenalin, Kohlenoxyd, Exstirpation des Pankreas usw.) die Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Zuckers sehr gross ist und im allgemeinen in enger Beziehung zur Ernährung steht.

Nach diesen Ueberlegungen allgemeiner Art, die dazu dienen sollen, das Problem in seinen wahren Grenzen aufzustellen, wollen wir etwas näher auf die Einzelheiten des Themas eingehen.

Sowohl durch das Studium der diesbezüglichen Literatur als durch sehr zahlreiche und mannigfache von mir ausgeführte Experimente habe ich die Ueberzeugung gewonnen, dass die viele Formen von experimenteller Nephritis begleitenden Glykosurien wegen der Modalitäten des Verlaufes und vielleicht zum Teil auch wegen der sie begleitenden Nierenläsionen zwei Grundtypen zugeschrieben werden können.

Den einen Haupttypus repräsentiert die Glykosurie durch Cantharidin.

Den anderen Haupttypus repräsentiert die Glykosurie durch Uransalze, Chromate, Tellurate, Alloin, Sublimat und vielleicht auch andere Formen, die von mir einstweilen nicht in besondere Erwägung gezogen worden sind.

Glykosurie durch Cantharidin.

Sie wurde auf klare Weise deutlich nachgewiesen von Richter (13), dem das Verdienst zukommt, bewiesen zu haben, dass es sich um eine nicht hyperglykämische Glykosurieform handelt, die sich bei Kaninchen constant zeigt, vorausgesetzt, dass die verwendeten Dosen sehr klein sind.

Dies erklärt, warum diese Glykosurieform von so vielen Autoren, die sich auch mit den Wirkungen dieses Giftes beschäftigten, nicht beobachtet worden ist. Das Verhalten des Cantharidins hinsichtlich seiner Fähigkeit, Glykosurie hervorzurufen, variiert nämlich auf fundamentale Weise je nach der Dosis derart, dass beträchtliche wiederholte Dosen nicht nur keine Glykosurie verursachen, sondern auch ihr Eintreten verhindern, auch wenn Hyperglykämie vorhanden ist, die z. B. durch Adrenalin oder andere Stoffe verursacht worden ist [Fleckseder (14)]; ferner machen sie die Niere viel weniger durchlässig für andere Zuckerarten, wie z. B. für Milchzucker [Schleyer (15)].

Damit bei Kaninchen die Glykosurie constant eintritt, müssen die Dosen von in Essigäther gelöstem Cantharidin oder Natriumcantharidat zwischen 0,0005 und 0,0025 g schwanken. Alsdann erscheinen rasch Albuminurie und Glykosurie, welch letztere nie einen hohen Grad erreicht. Gewöhnlich findet sich der Zucker im Harn in kleineren Mengen als 1 pCt. vor, bei einer Gesamtharnmenge von 100—150 ccm. Nur ausnahmsweise beobachtet man, dass der Zucker sich in grösseren Proportionen als 1 pCt. vorfindet (in einem von Richter beschriebenen Falle 2,8 pCt bei 48 ccm Harn).

Wird die in sehr kleiner Dosis ein einziges Mal gemachte Cantharidininjection nicht wiederholt, so verschwinden Zucker und Eiweiss rasch aus dem Harn. Fährt man mit der Darreichung fort, so nimmt das Eiweiss sehr zu, während der Zucker nicht wieder erscheint. Diese



Angaben werden von mehreren Autoren bestätigt. Frank dagegen konnte nie die Cantharidinglykosurie beobachten, obwohl er, wie er versichert, die Angaben Richters genau befolgte und an fünf Kaninchen experimentierte. Die Menge des Blutzuckers fand Richter in der Mehrzahl der Fälle unter der Norm oder normal; ausnahmsweise fand er leichte Hyperglykämie. Die Hyperglykämie wurde nie von Frank bei Tieren, die jedoch nicht zuckerkrank waren, constatiert. Hypoglykämie wurde von Lépine constatiert. Aus den angeführten Gründen ist Frank der Ansicht, dass die Glykosurie durch Cantharidin einstweilen mindestens in Parenthese zu setzen sei, namentlich im Vergleich mit den anderen so charakteristischen und sicheren Glykosurieformen, wie sie nach Einwirkung der Chromate und Uransalze beobachtet werden.

Ich halte es für zweckmässig, exempli gratia eins von den zahlreichen Experimenten anzuführen, die ich mit dem Cantharidin (Natriumcantharidat-Schuckardt) gemacht habe.

22. 1. 1913. Schwarzes Kaninchen. Gewicht 2 kg. Um 4 Uhr 30 Min. nachm. subcutane Injection von 0,002 g Natriumcantharidat, das in 1 ccm Wasser gelöst war.

23. 1., 9 Uhr morgens. Das Tier hat während der Nacht 150 ccm klaren, hellen Harn gelassen, mit sehr viel Eiweiss und starkem Reductionsvermögen bei der Fehlingschen Flüssigkeit (0,50 pCt. Zucker).

24. 1., 9 Uhr morgens. 175 ccm klarer Harn, mit Eiweiss in beträchtlich geringerer Menge als am vorhergehenden Tage. Reductionsvermögen völlig verschwunden.

25. 1. 175 ccm Harn mit Eiweissspuren und ohne irgendwelches Reductionsvermögen.

26. 1. 150 ccm absolut normalen Harn.

13. 5. 1913. Graues Kaninchen, Gewicht 1,900 kg. Um 6 Uhr abends subcutane Injection von 0,002 g Natriumcantharidat.

14. 5., 9 Uhr morgens. 150 ccm Harn mit viel Eiweiss und starkem Reductionsvermögen. Während des Tages weitere 40 ccm Harn mit Eiweiss und Reductionsvermögen, das, wie es nach der einfachen qualitativen Untersuchung den Anschein hat, geringer als früher ist.

15. 5. morgens. 40 ccm Harn mit viel Eiweiss und ohne Reductionsvermögen.

16. 5. morgens. 60 ccm Harn mit Eiweiss und ohne Reductionsvermögen. Um 12 Uhr mittags subcutane Injection von 0,002 g Natriumcantharidat.

17. 5. morgens. 40 ccm Harn mit Eiweiss und ohne irgendwelches Reductionsvermögen. Um 11 Uhr morgens subcutane Injection von 0,002 g Natriumcantharidat.

18. 5. morgens. 40 ccm Harn mit viel Eiweiss und ohne irgendwelches Reductionsvermögen. Das Tier wird sodann zu anderen Untersuchungen verwendet, von denen später gesprochen wird.

19. 5. 1913. Weisses Kaninchen, Gewicht 2,200 kg. Um 11 Uhr morgens subcutane Injection von 0,008 g Natriumcantharidat.

20. 5. morgens. Wenige Cubikcentimeter Harn mit Blut, enorme Menge Eiweiss und gar kein Reductionsvermögen.

21. 5. morgens. Ich finde das Tier tot. Bei der Autopsie finden sich wenige Cubikcentimeter Harn mit sehr viel Eiweiss und gar keinem Reductionsvermögen.

10. 3. 1913. Graues Kaninchen, Gewicht 2,200 kg. Um 10 Uhr morgens subcutane Injection von 0,002 g Natriumcantharidat.

4 Uhr nachm. Das Tier lässt 50 ccm Harn mit viel Eiweiss und deutlichem Reductionsvermögen (0,60 pCt.).



Das Tier wird durch Verblutung getötet und am Blute, dem eine kleine Menge Fluornatrium zugesetzt wurde, bestimmte ich den Zucker nach Knapp, nach Dealbuminisation nach der Methode Michaelis-Rona. Blutzucker 0,90 pM. Also sicher keine Hyperglykämie.

Der Kürze halber führe ich einige weitere Experimente nicht an, die ich mit dem Natriumcantharidat machte, und durch welche die beschriebenen vollständig bestätigt wurden. Auf Grund meiner Daten kann ich mich deshalb nur in jeder Hinsicht dem anschliessen, was Richter in seiner citierten Arbeit behauptet, und also sagen, dass in sehr kleinen Dosen (ca. 0,001 g pro Kilogramm Kaninchen) verwendetes Cantharidin sehr rasche und vorübergehende Glykosurie und Albuminurie verursacht, welch letztere im allgemeinen etwas länger als die Glykosurie dauert und endlich am 3.—4. Tage verschwindet. Während des Zeitabschnittes, in welchem der Zucker ausgeschieden wird, ist gewiss keine Hyperglykämie vorhanden. Wiederholte Injection von kleinen Cantharidindosen, oder eine erste Injection von stärkeren Dosen (0,002—0,004 g pro Kilogramm) erregt keine Glykosurie, sondern nur Albuminurie und häufig auch Hämaturie.

Endlich muss ich hinzufügen, dass das Kriterium des Verhältnisses zwischen Dosis und Körpergewicht des Tieres nur insofern Wert hat, als das Tier ein gewisses Minimalgewicht (ca. $1^1/_2$ kg) übertrifft. Denn wenn das Tier zu jung ist und ca. 800—900—1000 g wiegt, dann verursacht Injection von 0,001 g Cantharidin oder weniger, wenigstens in der grossen Mehrzahl der Fälle, nur Albuminurie, und das Tier stirbt sehr rasch nach Stunden oder im Maximum nach einem Tag.

Ob die von Frank für das Cantharidin beschriebenen negativen Resultate von diesem letzteren Umstande, oder von der verwendeten zu kleinen Dosis (0,0005 g) abhängen, könnte ich nicht entscheiden, da der genannte Autor keine genügenden Einzelheiten über das Gewicht der verwendeten Tiere angibt. Immerhin neige ich zu der Ansicht, dass die allzu spärlich verwendete Dosis die Ursache des Nichteintretens der Glykosurie in Franks Fällen ist. Ausserdem ist der Umstand, dass er bei Wiederholung der Cantharidininjection keine Glykosurie erhielt, wirklich eine für die Wirkungsweise dieses Giftes charakteristische Erscheinung, wie wir zum Teil schon sahen und später noch ausführlicher besprechen werden.

Die zweite Gruppe von Glykosurien durch toxische Nephritiden ist, was die Modalitäten des Verlaufs anbelangt, hauptsächlich dadurch charakterisiert, dass die Glykosurie im allgemeinen um einen Tag und bisweilen später auf das Eintreten der Albuminurie folgt, aber dafür lange, häufig bis zum Tode des Tieres dauert.

Die Verzögerung im Eintreten der Glykosurie nach Injection von Uranacetat oder -nitrat bildet die Regel, wie schon mehrere Autoren (Lépine, Pollak usw.) beobachtet haben, die frühzeitige Glykosurie bildet die Ausnahme. Hier erinnere ich daran, dass dieselben Erscheinungen nach Injection von Chromaten und Telluraten eintreten. Das Aloin dagegen verursacht rasch Glykosurie, aber diese Glykosurieform ist übrigens, was ihren weiteren Verlauf betrifft, ganz dem analog, was man bei den Chromaten, Uransalzen und Telluraten beobachtet.

Was sodann den Factor Dosis anbelangt, stellt sich nur für das Tellurat constant die Notwendigkeit heraus, nicht Dosen zu verwenden, welche die minimalsten, die nötig sind, um die Erscheinung (Glykosurie) zu erhalten, zu sehr übersteigen, weil etwas grössere Dosen als diese nötigen minimalsten andere sehr schwere Erscheinungen verursachen und keine Glykosurie mehr beobachtet wird. Bei den Chromaten, Uransalzen und dem Aloin dagegen wird das Eintreten der Glykosurie auch durch beträchtlich grössere Dosen als die nötigen minimalsten (natürlich innerhalb gewisser Grenzen) nicht nur nicht verhindert, sondern häufig sogar beschleunigt. Wir werden im folgenden versuchen, die Gründe für diese Unterschiede darzulegen, indem wir sie insbesondere mit dem in Beziehung bringen, was mit dem Cantharidin eintritt.

Indessen halte ich es für zweckdienlich, als Beispiele einige von den vielen Experimenten anzuführen, die ich mit den Stoffen dieser Gruppe gemacht habe.

17. 5. 1911. Graues Kaninchen, Gewicht 1,890 kg. 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 0,02 g in 2 ccm Wasser gelösten essigsauren Urans.

18. 5., 9 Uhr vorm. 70 ccm Harn mit viel Eiweiss und ohne Reductionsvermögen.

19. 5., 9 Uhr vorm. 55 ccm Harn mit viel Eiweiss und deutlichem Reductionsvermögen (2 pM.).

20. 5. morgens. 10 ccm Harn mit enormer Eiweissmenge und ungefähr demselben Reductionsvermögen wie am 19. 5. Am Abend des 20. verendet das Tier.

22. 5. 1911. Schwarzes Kaninchen, Gewicht 1,820 kg. Um 11 Uhr 30 Min. vorm. subcutane Injection von 0,05 g essigsauren Urans.

23. 5., 3 Uhr nachm. Das Tier lässt 34 ccm Harn mit Eiweiss und mässigem Reductionsvermögen (0,60 pCt.).

24. 5. 25 ccm Harn wie am 23.

25. 5. Das Tier ist tot, Blase leer.

22. 5. 1911. Schwarzes Kaninchen, Gewicht 1,550 kg. Es wird vom 22. ab während der ganzen Dauer des Experimentes im Hungerzustand erhalten. Jeden Tag werden mittels der Magensonde 50 ccm Wasser eingeführt.

25. 5., 3 Uhr nachm. Subcutane Injection von 0,05 g essigsauren Urans.

26. 5. 76 ccm Harn mit spärlicher Eiweissmenge und ohne Reductionsvermögen.

26. 5. abends. Das Tier entleert weitere 76 ccm Harn mit viel Eiweiss und ohne irgendwelches Reductionsvermögen.

27. 5. Es entleert 76 ccm Harn mit viel Eiweiss und leichtem Reductionsvermögen (0,25 pCt. — Knapp). Um 4 Uhr nachm. entleert es 40 ccm Harn mit viel Eiweiss und Reductionsvermögen (0,20 pCt.).

28. 5. Ich finde das Tier tot. In der Blase wenige Cubikcentimeter Harn mit Eiweiss und offenbarem Reductionsvermögen.

25. 4. 1912. Graues Kaninchen, Gewicht 1,910 kg, mit Kleie ernährt. Um 9 Uhr morgens subcutane Injection von 0,01 g essigsauren Urans.

26. 4., 9 Uhr morgens. 80 ccm Harn mit Eiweiss und ohne irgendwelches Reductionsvermögen.

27. 4., 9 Uhr morgens. 50 ccm Harn mit viel Eiweiss und starkem Reductionsvermögen (0,75 pCt. — Knapp): das Tier wird mittels Verblutung getötet. Zucker des Blutes 0,97 pM. (Methoden Michaelis-Rona und Knapp).

Die von Leconte (16) entdeckte Uranglykosurie wurde in jüngster Zeit von Chittenden (17), Fleckseder, Pollak, Lépine, Frank und



anderen Autoren studiert. Nach Lépine ist sie von Hypoglykämie begleitet, und die Uransalze sollen das glykolytische Vermögen des Blutes in vivo und in vitro erhöhen. Fleckseder will dagegen, namentlich bei nephrektomierten Tieren, Hyperglykämie gefunden haben. Frank ist der Ansicht, dass im allgemeinen keine Hyperglykämie vorhanden sei. Wenn letztere angetroffen wird, so geschieht dies nur in den Endstadien der Vergiftung, wenn das Tier anurisch wird. Diese Hyperglykämie ist dann nie, auch nicht in diesem Falle, so hoch, dass sie unter normalen Bedingungen Glykosurie verursachen kann. Beim Hunde wurde häufig Hypoglykämie, auch ausgeprägte (0,55 pM.) angetroffen.

Die von mir als Beispiele angeführten Experimente bestätigen in ihrer Gesamtheit nur das wieder, was verschiedene Autoren in bezug auf die Uranglykosurie angenommen haben. Besondere Aufmerksamkeit verdient das Experiment, in welchem die Glykosurie auch bei einem seit mehreren Tagen hungernden Tiere erhalten wurde. Wie sich aus den darauf bezüglichen Protokollen des Experiments ergibt, erschien in diesem Falle die Glykosurie, obwohl die Dosis des essigsauren Urans sehr beträchtlich war (0,05 g) und hingereicht hätte, um bei einem anderen gefütterten Tiere rasches Erscheinen der Glykosurie zu bewirken — ich wiederhole es, in diesem Falle erschien dagegen die Glykosurie mit beträchtlicher Verspätung und war gewiss nicht intensiv. Dies ist ein Zeichen, dass, wenn die Ernährung nicht eine durchaus unerlässliche Bedingung für das Eintreten der Uranglykosurie darstellt, sie sicher ein prädisponierendes Moment von Bedeutung ist. Die Frage ist keineswegs eine müssige, denn auf diese Weise wird das bestätigt, was Frank in dieser Hinsicht schreibt: es sei nämlich nicht wahr, dass die Uranglykosurie beim hungernden Tiere fehle, wie in einigen Handbüchern zu lesen sei (18). Beim Hungern ist hingegen die Intensität der Glykosurie geringer und ihr Erscheinen verzögert. Auf diese Tatsachen werde ich im Verlauf dieser Arbeit zurückkommen, wenn ich von dem wahrscheinlichen Wirkungsmechanismus sprechen werde, mittels dessen die Uransalze Glykosurie verursachen.

Nicht nur die Uransalze bewirken Glykosurie, sondern auch die Salze, in denen das Uranium Anion ist. So erhielt ich constant Glykosurie mit dem Natriumuranat, was interessant ist im Vergleich mit dem verschiedenen Verhalten der Chromate und Chromsalze.

Experimente mit Chromaten.

Nach Kossa (19) verursacht Kaliumbichromat bei Kaninchen ausser Albuminurie einen gewissen Grad von Glykosurie. Bei einem 30 kg schweren Hunde trat nach subcutaner Injection von 0,20 g Bichromat im Harn zweifelhafte Zuckerreaction ein. Nach einer zweiten Injection enthielt der Harn 7 pM. Zucker. Sehr interessant ist, dass Kossa nach Einwirkung der Chromate Glykosurie auch bei Tauben angetroffen hat, während bekannt ist, dass bei Vögeln im allgemeinen nie Glykosurie eintritt. Beim Pferde zeigte sich Glykosurie nach zwei Injectionen von je 0,50 g. Es bestehen jedoch individuelle Unterschiede. So zeigte bei einem Hunde nach einer einzigen Injection von 2 cg der Harn merk-



liches Reductionsvermögen noch nach $2^1/_2$ Monaten. Das Blut enthielt keine grösseren Zuckermengen als die normalen. Auch Viron (citiert von Richter) behauptet in Uebereinstimmung mit Kossa und anderen Autoren, dass die Chromate und Bichromate Glykosurie hervorrufen. Und ich habe bei sehr zahlreichen Experimenten beobachtet, dass die Glykosurie durch Chromate, wenn sie nicht absolut constant genannt werden kann, doch in der bei weitem grössten Mehrzahl der Fälle eintritt. Man versteht deshalb nicht, dass diese Glykosurieform ohne weiteres von Richter geleugnet wird, der jedoch nicht sagt, welche Salze und welche Dosen er verwendet hat. Nach Richter hätten auch andere Forscher mit Chrom keine Glykosurie beobachtet. „Ich selbst habe, wie eine Anzahl anderer Autoren, die sich mit dem Chrom und seinen Verbindungen beschäftigt haben, nie etwas derartiges gesehen" (d. h. Zucker im Harn). Es wäre interessant gewesen, wenn Richter gesagt hätte, welche Chromsalze von ihm verwendet wurden, denn — ich wiederhole es — während mit alkalischen Chromaten immer oder fast immer Glykosurie beobachtet wird, konnte ich sie nie erhalten, wenn ich, auch in beträchtlichen Dosen, das Chromsulfat oder andere Salze, in denen das Chrom als Kation funktionierte, verwendete. In diesen Verbindungen ist die Giftigkeit des Chroms ausserordentlich vermindert. Ich glaube nicht, dass dies von lokalen Wirkungen des Salzes abhängt, durch welche die Absorption verzögert werden kann, wodurch die toxische Wirkung verborgen wird, weil ich keine bemerkenswerten lokalen Reactionserscheinungen beobachtet habe, während die letzteren dagegen eher bei Verwendung der alkalischen Chromate eintreten.

Nur um ein Beispiel anzuführen, berichte ich über vier von den zahlreichen von mir gemachten Experimenten; eins wurde mit Chromsulfat, die anderen wurden mit Kaliumchromat durchgeführt.

11. 12. 1911. Schwarzes Kaninchen, Gewicht 1,330 kg. Um 12 Uhr mittags subcutane Injection von 0,10 g Chromsulfat, in 3 ccm Wasser gelöst.

12. 12. 150 ccm Harn, normal.

13. 12. 150 ccm Harn mit Spuren von Eiweiss und ohne irgend welches Reductionsvermögen.

14. 12. 160 ccm Harn, normal.

15. 12. 100 ccm normaler Harn. Um 11 Uhr 30 Min. vorm. subcutane Injection von 0,13 g Chromsulfat.

16. 12. 120 ccm normaler Harn, und ebenso an den folgenden Tagen bis zum 20., an welchem Tage das Tier sich sehr wohl befindet und wegen eines anderen Experimentes getötet wird. Keine locale Reaction an den Stellen, wo die Injectionen gemacht wurden.

3. 7. 1911. Graues Kaninchen von 1,300 kg Körpergewicht. Um 3 Uhr 30 Min. nachm. subcutane Injection von 0,02 g Kaliumchromat.

4. 7. 90 ccm Harn mit Spuren von Eiweiss und ohne Reductionsvermögen.

5. 7. 30 ccm Harn mit etwas Eiweiss und ohne irgend welches Reductionsvermögen.

6. 7. 40 ccm Harn mit Eiweiss. Reductionsvermögen 0. Um 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 0,04 g Kaliumchromat.

7. 7. 60 ccm Harn mit viel Eiweiss und augenfälligem Reductionsvermögen.

8. 7. Wenige Cubikcentimeter Harn, wie am 7. Gegen den Abend verendet das Tier.

13. 12. 1911. Graues Kaninchen, Gewicht 2,120 kg. Um 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 0,07 g Kaliumchromat, gelöst in 3 ccm Wasser.

14. 12., 9 Uhr vorm. 100 ccm normaler Harn.

15. 12., 9 Uhr vorm. 50 ccm Harn mit viel Eiweiss und ohne irgend welches Reductionsvermögen auf Fehlingsche Flüssigkeit. Um 2 Uhr nachm. entleert das Tier noch 50 ccm Harn mit viel Eiweiss und augenfälligem Reductionsvermögen (2 pM.).

16. 12. 100 ccm Harn mit viel Eiweiss und Reductionsvermögen wie am 15. Das Tier befindet sich in sehr bedenklichen Verhältnissen; es zeigt allgemeines Zittern und klappert mit den Zähnen. Es wird mittels Verblutung getötet, um die Zuckermenge des Blutes zu bestimmen. Die Dealbuminisation geschieht nach der Methode Michaelis-Rona (17) [Behandlung mit colloidalem Eisenhydroxyd]. An einem Teil der filtrierten, bei ganz schwacher Wärme concentrierten, wasserhellen Flüssigkeit wird der Zucker nach Knapp bestimmt. Zucker des Blutes 0,98 pM., also keine Hyperglykämie, sondern im ganzen dem normalen entsprechender Wert.

29. 6. 1911. Schwarzes Kaninchen, Gewicht 1,890 kg, wird im Hungerzustand gehalten. Um 12 Uhr mittags subcutane Injection von 0,10 g Kaliumchromat, in 3 ccm Wasser gelöst.

30. 6. morgens. 100 ccm Harn mit viel Eiweiss und starkem Reductionsvermögn (Zucker 1 pCt.). Gegen den Abend wird das Tier von sehr schweren Krampfanfällen ergriffen, während welcher es verendet. Bei der Autopsie finden sich in der Blase 25 ccm Harn mit den Merkmalen des während des Vormittags ausgeschiedenen. An der Stelle, wo die Injection gemacht wurde, zeigt das Gewebe ein ausgeprägt gelatinöses Aussehen.

Aus den als Beispiel angeführten Experimenten, die ich unter den so zahlreichen von mir gemachten auswählte, und die alle miteinander übereinstimmen, erhellt also, dass die Glykosurie durch Chromate die genauesten Analogien mit der durch Uransalze verursachten zeigt und dass, da auch in diesem Falle die Hyperglykämie fehlt, diese gewiss nicht für die Ursache der Glykosurie gehalten werden kann.

Untersuchungen über die Aloinglykosurie.

Ueber das Aloin existieren in der pharmakologischen Literatur ausführliche Arbeiten; unter den wichtigsten erwähne ich die von Murset (20) und H. Meyer (21), in denen es sich jedoch namentlich um die abführende Wirkung des Stoffes handelt, um seine giftigen Wirkungen auf die Nieren und um den Unterschied seines Verhaltens im Organismus des Hundes und der Katze einerseits, und des Kaninchens andererseits. Bei dem letzteren Tiere zeigt das Aloin die ausgesprochene Tendenz, auf dem Nierenwege ausgeschieden zu werden, welches auch der Einführungsweg sein mag, und während es ausgeschieden wird, verursacht es eine sehr schwere Form von vorwiegend tubulärer Nephritis. Vor kurzem veröffentlichte Berrar (22) eine sehr interessante Arbeit über die Wirkung des Aloins auf den Stoffwechsel, aber in dieser Arbeit wird der Einfluss ausführlich behandelt, den dieser Stoff auf die Ausscheidung der Harnsäure, des Gesamtstickstoffes und auf die Wärmeproduction ausübt, die durch die Wirkung des Aloins so sehr erhöht wird, dass man von einem Aloinfieber spricht; über die beträchtliche Vernichtung der



Kohlenwasserstoffe, die unter diesen Bedingungen eintritt; über die Nephritis, die bei Hunden nach Aloininjection beobachtet wird usw. — Nirgends findet sich auch nur eine entfernte Hindeutung auf die Anwesenheit des Zuckers im Harn. Deshalb sind meine Beobachtungen über die Glykosurie bei der durch Aloin hervorgerufenen Nephritis, so viel ich weiss, durchaus neu.

Wenn ich, ehe ich die diesbezüglichen Experimente unternahm, daran dachte, dass das Aloin Glykosurie hervorrufen könne, so wurde ich auf diesen Gedanken gebracht durch die Ueberlegung, welche speciellen Nierenläsionen es verursacht. Damit werde ich mich aber später eingehender beschäftigen, wenn ich die möglichen Beziehungen bespreche, die zwischen Nierenveränderungen und Auftreten der Glykosurie bestehen können.

Bei meinen Experimenten verwendete ich reines Schuckardtsches Aloin.

Die Aloindosen, die erforderlich sind, um beim Kaninchen Glykosurie hervorzurufen, sind beträchtlich grösser als die der Uransalze oder der Chromate (von 0,10 bis 0,25 g pro Kilogramm Körpergewicht). Da das Aloin an und für sich reducierende Eigenschaften hat, wurden bei den einzelnen Experimenten Untersuchungen angestellt, die nötig waren, um festzustellen, welchem Umstand eigentlich das Reductionsvermögen des Harns zuzuschreiben sei.

Da es sich um eine Glykosurieform handelt, auf die bis jetzt die Aufmerksamkeit nicht gelenkt wurde, halte ich es für ratsam, in eingehender Weise einige der zahlreichen von mir gemachten Experimente anzuführen.

15. 1. 1913. Schwarzes Kaninchen von 2,0 kg Gewicht, mit Kleie gefüttert. Um 6 Uhr abends subcutane Injection von 0,30 g Aloin, in 5 ccm Wasser gelöst.

16. 1., morgens. 165 ccm rötlicher Harn, der Eiweiss in mässiger Menge enthält und ein leichtes Reductionsvermögen der Fehlingschen Flüssigkeit gegenüber zeigt. Abends entleert das Tier weitere 40 ccm Harn mit Eiweiss und starkem Reductionsvermögen.

17. 1. morgens. 240 ccm Harn mit Eiweiss und starkem Reductionsvermögen. Nach der Dealbuminisation, die durch Kochen des leicht mit Essigsäure angesäuerten Harns erhalten wurde, filtrierte ich und behandelte das Filtrat mit neutralem Bleiacetat. Ich entfernte das Blei durch einen leichten Ueberschuss von Natriumcarbonat. An einem Teil der filtrierten, sehr klaren Flüssigkeit wird das Reductionsvermögen bestimmt, indem ich genau titrierte Fehlingsche Flüssigkeit verwende. Das in Zucker ausgedrückte Reductionsvermögen entspricht 1 pCt. Ein weiterer Teil der Flüssigkeit wird zu anderen Untersuchungen verwendet (s. weiter unten).

18. 1. morgens. 50 ccm Harn mit spärlicher Eiweissmenge und weniger intensivem Reductionsvermögen als am 17.

19. 1. morgens. 250 ccm Harn. Spuren von Eiweiss, spärliches, spät auftretendes Reductionsvermögen.

20. 1. 185 ccm normaler Harn.

An dem vom 17. her übrig gebliebenen Harn wurden die folgenden Reactionen ausgeführt.

Am Polarimeter ist der Harn rechtsdrehend.

Reactionen mit Anilin und Phlorogluzin, negativ.

Reaction mit dem Phenylhydrazin. — Ich erhalte sehr reichliche, charakteristische Osazone, die zweimal durch Pyridin wieder kristallisiert, p. f. 203—204° zeigen.



Obwohl also alles beweist, dass das Reductionsvermögen wirklich von Zucker herrührt, wollte ich auch eine Stickstoffanalyse des Osazons ausführen, das dreimal durch Pyridin wieder kristallisiert worden war, nach der von mir schon zur Reinigung der Pentosazone (23) verwendeten Methode.

0,1060 g Osazon ergaben 14,2 Vol. N bei 754° und bei der Temperatur von 14,50°.

N berechnet . . . . 15,65 pCt.
N gefunden . . . . 15,59 pCt.

Es herrscht also kein Zweifel daran, dass das Reductionsvermögen des Harns der mit Aloin vergifteten Tiere in Wirklichkeit nicht von Zucker herrührt[1]).

18. 1. 1913. Weissliches Kaninchen, 2,500 kg schwer. Um 4 Uhr nachm. subcutane Injection von 0,50 g Aloin, in 5 ccm Wasser gelöst.

19. 1., 9 Uhr morgens. 175 ccm Harn mit viel Eiweiss und starkem Reductionsvermögen (0,9 pCt. Fehling). Der Harn ergibt nach Dealbuminisation und Behandlung mit Bleiacetat, mit Phenylhydrazin einen reichlichen Niederschlag von Osazonen, die nach Kristallisierung durch das Pyridin p. f. 203—204° zeigen.

20. 1., 9 Uhr morgens. 35 ccm Harn mit sehr viel Eiweiss und starkem Reductionsvermögen. Das Tier ist sehr niedergeschlagen und frisst nicht.

21. 1. morgens. Ich finde das Tier verendet. Es hat keinen Harn entleert. Was den Befund bei der Autopsie betrifft, siehe später.

21. 1. 1913. Schwarzes Kaninchen, 1,500 kg schwer. Das Tier wird vom 21. 1. bis incl. 25. im Hungerzustand gehalten. Nur werden täglich, um Harn zu erhalten, 100 ccm Wasser mit der Magensonde eingeführt.

22. 1. morgens. Subcutane Injection von 0,06 g Aloin.

23. 1. morgens. 105 ccm normaler Harn. Um 10 Uhr 30 Min. vorm. werden 0,10 g Aloin unter die Haut injiciert.

24. 1. morgens. 145 ccm Harn mit minimalen Spuren von Eiweiss und ohne irgend welches Reductionsvermögen. Um 10 Uhr 30 Min. subcutane Injection von 0,25 g Aloin.

25. 1. 130 ccm Harn mit viel Eiweiss und intensivem Reductionsvermögen (0,60 pCt.). Aus dem Harn erhalte ich durch Behandlung mit Phenylhydrazin reichliche Osazone mit den vorhin beschriebenen Merkmalen.

Während der Nachmittagsstunden entleert das Tier weitere 40 ccm Harn mit viel Eiweiss und sehr starkem Reductionsvermögen.

26. 1. 40 ccm Harn, wie am 25. Das Tier wird wieder gefüttert, verendet aber während der Nachmittagsstunden. Es wiegt 1,280 kg.

27. 1. 1913. Graues Kaninchen, 2 kg schwer, mit Kleie gefüttert. Um 9 Uhr morgens subcutane Injection von 0,35 g Aloin.

28. 1. morgens. 90 ccm leicht rötlicher Harn mit Eiweiss und starkem Reductionsvermögen (1 pCt.).

In den Vormittagsstunden entleert das Tier weitere 40 ccm Harn mit den vorher beschriebenen Merkmalen. Es wird durch Verblutung getötet. An dem nach der Methode Michaelis-Rona dealbuminisierten Gesamtblute wird der Zucker nach Knapp bestimmt. — Blutzucker 0,94 pM.

1) Die Analyse wurde im Institut für allgemeine Chemie der K. Universität Bologna ausgeführt. Ich spreche Herrn Prof. G. Ciamician meinen verbindlichsten Dank für die mir gewährte Gastfreundschaft aus.



Der Kürze halber berichte ich nicht ausführlich über weitere Experimente mit Aloin; aber aus allen ergibt sich, dass hohe Dosen dieses Stoffes (0,25—0,50 g), auf ein einziges Mal eingeführt, sehr rasch Glykosurie hervorrufen, die auch bei Tieren, welche 6—7 Tage im Hungerzustande gehalten wurden, lange anhält. So verursachte bei einem vom 24. Februar bis 2. März 1913 hungernden Tiere eine einzige am 27. Februar 1913 gemachte Injection von 0,50 g Aloin Albuminurie und Glykosurie, die bis zu dem am 5. März 1913 eingetretenen Tode dauerten. Bei einem anderen Tiere, dem 0,50 g Aloin eingespritzt wurden und das sehr wenig frass, wurde eines Tages nach dem Erscheinen der Glykosurie und der Albuminurie die Zuckermenge des Blutes nach den Methoden Michaelis-Rona und Knapp bestimmt. Im Blute wurden 0,9 pM. Zucker gefunden, d. h. ein Wert, der normal oder wenig unter dem normalen war und vollkommen mit dem übereinstimmte, was bei dem oben angeführten Experiment gefunden wurde.

Aus den angeführten Experimenten und aus dem bisher Gesagten lässt sich also einstweilen Nachstehendes folgern:

Das in Dosen von etwa 0,10—0,20 g pro Kilogramm Körpergewicht verwendete Aloin verursacht constant beim Kaninchen Albuminurie, die von intensiver Glykosurie und normalen Zuckerwerten im Blute oder von leichter Hypoglykämie begleitet ist. Die Glykosurie erscheint bald, wenn die Aloindosis von Anfang an gross genug ist, und unabhängig vom Ernährungszustand des Tieres, da sie sehr ausgeprägt auch bei seit 4—6 Tagen hungernden Tieren eintritt. Im allgemeinen verschwindet diese Glykosurieform nicht bald, sondern dauert mehrere Tage. Ausnahmsweise verschwindet sie gleichzeitig mit dem Verschwinden der Albuminurie und alsdann fallen diese Erscheinungen mit der Genesung des Tieres zusammen. Aber in der Mehrzahl der Fälle tritt nach 3—7 Tagen der Tod des Tieres ein und die Glykosurie dauert eigentlich bis zuletzt fort; wiederholt man die Aloininjection, so wird die Glykosurie nicht aufgehoben, sondern ihre Intensität wird sogar accentuiert, oder ihr Eintreten wird beschleunigt, wenn die Anfangsdosis nicht hinreichend war, um sie zu verursachen.

Untersuchungen über die Glykosurie durch Natriumtellurat.

Sie wurde zum ersten Male in meinem Laboratorium vor ungefähr 4 Jahren (24) beschrieben; die wichtigsten Schlussfolgerungen, zu denen wir damals gelangt waren, lassen sich kurz in folgender Weise zusammenfassen:

Die Glykosurie bei Meerschweinchen und Kaninchen manifestiert sich ausnahmsweise mit dem Natriumtellurit (damals nur zweimal bei sehr zahlreichen Experimenten), das intensivere Hämoglobinurie verursacht; viel häufiger dagegen mit dem Natriumtellurat. Immerhin handelt es sich um keine constante Erscheinung, auch dann nicht, wenn das Tellurat verwendet wird. Bei Kaninchen wurde mit diesem letzteren Salze die



Glykosurie 12mal in 24 Experimenten beobachtet, bei Meerschweinchen 4mal in 6 Experimenten. Die ausgeschiedene Zuckermenge erreicht gewöhnlich die Verhältnisse 3—5 pM. Nur in einigen Fällen erreicht sie höhere Werte, bis zu 1 pCt. Die Glykosurie tritt auch bei Tieren ein, die sich seit mehreren Tagen im Zustand völliger Inanition befinden. Es wurde Hypoglykämie (0,75—0,95 pM.) constatiert. Absolut keine Beziehung besteht zwischen Hämoglobinurie und Glykosurie. Die Hämoglobinurie ist eine, man kann sagen constante Erscheinung, wenn die Menge des injicierten Tellurats eine gewisse Minimaldosis erreicht. Die Glykosurie ist es nicht. — Nur in zwei Fällen wurde Glykosurie ohne Hämoglobinurie beobachtet, jedoch nicht ohne Albuminurie. Sehr wahrscheinlich hängt der Umstand, dass Glykosurie erreicht wird oder nicht, davon ab, dass man die richtigen Dosen findet, die das Tier nicht zu bald töten, aber gleichzeitig nicht so leicht sind, dass sie nicht gewisse Modificationen von noch unbekannter Natur hervorrufen, denen die Glykosurie zuzuschreiben ist.

Dies sind die Hauptschlussfolgerungen, zu denen V. Brutti (24) in der citierten Arbeit gelangte. Ihnen muss ich jetzt nur hinzufügen, dass der weitere Verlauf der Glykosurie, über den ich dieses Jahr neue Untersuchungen angestellt habe, mich immer mehr in der Ansicht bestärkt, dass nicht die geringste Beziehung zwischen Hämoglobinurie und Glykosurie besteht, und dass die Glykosurie durch Natriumtellurat als durchaus analog der durch Uransalze, Chromate, Aloin verursachten betrachtet werden muss, d. h. dass sie zu den Glykosurien renalen Ursprungs, genau gesagt, zu jener zweiten Gruppe gehört, auf die ich hingewiesen habe.

Der Umstand, dass die durch Natriumtellurat vergifteten Tiere so intensive Hämoglobinurie zeigen, dass ich sie zum Gegenstand eines speciellen Studiums machte (25), könnte vielleicht auf den ersten Blick daran denken lassen, dass die Glykosurie die Folge der schweren Atmungsstörungen sei, die bei den Tieren wegen der intensiven Zersetzung der roten Blutkörperchen eintreten, dass schliesslich die Glykosurie durch Natriumtellurat mit den Formen centralen Ursprungs zu vergleichen sei, die sich kundgeben, wenn das Atemcentrum stark gereizt wird (Glykosurie durch Kohlenoxyd, durch einige Alkaloide, Asphyxieglykosurien im allgemeinen usw.). Aber unabhängig von dem angedeuteten Umstand, dass keine Beziehung zwischen Glykosurie und Hämoglobinurie besteht (ja, sehr häufig fehlt die Glykosurie, wenn die Hämoglobinurie sehr intensiv ist), und von dem weiteren Umstand, dass im allgemeinen keine Glykosurie in den sowohl spontanen als experimentellen Formen von acuter Hämoglobinurie beobachtet wird, erinnere ich daran, dass man bei Auswahl geeigneter Dosen von Natriumtellurat — die leider nicht bestimmt, sondern von Tier zu Tier veränderlich sind — es erreichen kann, dass das Versuchstier ziemlich lange lebt, und alsdann beobachtet man, dass, wenn die Hämoglobinurie schon verschwunden ist, die Glykosurie, und zwar stark, fortbesteht, während hingegen die Vergänglichkeit der durch Wirkung auf das Atemcentrum verursachten Glykosurien wohl bekannt ist.

Beispielsweise führe ich ein Experiment an von den zahlreichen, die ich in diesem Jahre gemacht habe.

3*



20. 1. 1913. Schwarzes Kaninchen von 1,800 kg Körpergewicht. 4 Uhr 30 Min. nachm. Subcutane Injection von 0,03 g Natriumtellurat, in 1 ccm Gummischleim gelöst.

21. 1. morgens. 150 ccm Harn mit viel Hämoglobin und Eiweiss und ohne irgendwelches Reductionsvermögen.

22. 1. morgens. 150 ccm Harn mit viel Hämoglobin und Eiweiss und sehr schwachem Reductionsvermögen.

23. 1. morgens. 60 ccm Harn mit sehr wenig Hämoglobin, einer grossen Eiweissmenge und sehr deutlichem Reductionsvermögen [nach Dealbuminisation und Behandlung mit Bleiacetat ergibt sich: Zucker 5 pM. (Knapp)].

24. 1. morgens. 40 ccm Harn mit minimalen Hämoglobinspuren, die nur spektroskopisch nachweisbar sind; viel Eiweis. Zucker 7,5 pM.

25. 1. morgens. 57 ccm Harn ohne Hämoglobin, mit spärlicher Eiweissmenge und schwachem Reductionsvermögen.

26. 1. morgens. 80 ccm Harn, wie am 25.

27. 1. Normaler Harn. — Seit dem 20. zeigte sich das Tier anscheinend in guten Gesundheitsverhältnissen und frass mit Gier. Nur zeigte es, ohne dass die Ursache bekannt ist, alle 20—25 Tage Perioden, während welcher der Harn, wie sich herausstellte, kleine Eiweiss- und Zuckermengen enthielt. Diese Perioden dauerten ungefähr 3—4 Tage. Das Tier lebte bis zum Juli 1913.

Zusammenfassend und unter Berücksichtigung dessen, was früher über die Frage veröffentlicht wurde, kann man sagen, dass auch bei der Glykosurie durch Natriumtellurat eine grosse Eiweissmenge im Harn, eine beträchtliche Verzögerung im Erscheinen des Zuckers im Vergleich mit dem des Eiweisses constatiert wird; eine beträchtliche Beharrlichkeit der Glykosurie, die oft bis zum Tode des Tieres fortdauert; normale oder subnormale Zuckerwerte des Blutes. Wir werden später noch andere Energien in Erwägung ziehen, welche diese Glykosurieform mit anderen früher beschriebenen zeigt.

Sublimatglykosurie.

Reynoso (26), Rosenbach (27), Bouchard (28), Lépine (29) haben auf die mögliche Anwesenheit von Zucker im Harn von mit Quecksilbersalzen und insbesondere mit Aetzsublimat vergifteten Kranken hingewiesen. Experimentell studierten diese Glykosurieform Schröder (29), Kissel (30), Koch (31) und Gros (32). In jüngster Zeit wiesen vom klinischen Gesichtspunkte aus Picchini und Velo (33) darauf hin. Injection von 3 mg Sublimat in die Venen eines Kaninchens genügt im allgemeinen, um Glykosurie zu verursachen. Die von Albuminurie begleitete Glykosurie und die grösste Intensität beobachtet man am ersten Tage. Nach einigen Autoren soll die Hyperglykämie fast gleich Null sein. Nach Richter (13) wäre dagegen die Hyperglykämie sehr hochgradig und das Nierenelement soll allein nicht hinreichen, um das Erscheinen der Glykosurie zu erklären, die hingegen analog so vielen Formen von toxischer Glykosurie infolge Hyperglykämie sein soll. Lépine glaubt, die von Richter constatierte Hyperglykämie sei dadurch bedingt, dass das Blut dem Tiere gerade im Beginn der Vergiftung entzogen wurde. Immerhin ist die Ansicht Lépines über diese Glykosurieform die, dass es sich um eine complicierte Erscheinung handelt und dass auch das Pankreas und das Nervensystem sich daran beteiligen. In letzter Zeit wurde die Sublimat-



glykosurie auch von **Frank** (3) studiert; er hielt sie für renalen Ursprungs und durchaus analog der durch Uransalze, Chromate usw. verursachten.

Zahlreiche Experimente, die ich in dieser Hinsicht ausführte, indem ich aber das Sublimat auf subcutanem, nicht auf intravenösem Wege injicierte, gestatteten mir, Glykosurie nur zweimal unter 9 Experimenten zu constatieren. Ich berichte kurz über die Experimente, bei denen ich ein positives Resultat erhielt. Aus diesen ergibt sich, dass der Verlauf der Glykosurie von dem hinsichtlich der Uransalze, Chromate usw. beschriebenen etwas verschieden ist.

11. 5. 1913. Graues Kaninchen, 2,200 kg schwer, mit Kleie und Gras gefüttert. Um 11 Uhr 30 Min. vorm. subcutane Injection von 0,003 Aetzsublimat.

12. 5. morgens. 50 ccm Harn mit Spuren von Eiweiss und ohne irgendwelches Reductionsvermögen.

13. 5. morgens. 50 ccm Harn mit minimalen Eiweissspuren und starkem Reductionsvermögen (1,4 pCt. Fehling).

14. 5. morgens. 100 ccm Harn mit Eiweissspuren und vermindertem Reductionsvermögen (die quantitative Bestimmung wurde nicht ausgeführt).

15. 5. morgens. 100 ccm normaler Harn. 12 Uhr mittags subcutane Injection von 0,01 g Aetzsublimat.

16. 5. morgens. 100 ccm Harn mit Eiweissspuren und sehr leichtem Reductionsvermögen.

17. 5. morgens. 100 ccm Harn, wie am 16. Um 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 0,015 g Sublimat.

18. 5. 60 ccm Harn mit Eiweiss und ohne irgendwelches Reductionsvermögen.

19. 5. 60 ccm Harn mit viel Eiweiss und auch keinen Spuren von Zucker. Um 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 0,03 g Sublimat.

20. 5. 70 ccm Harn mit Eiweiss; kein Zucker.

21. 5. 50 ccm Harn, wie am 20.

22. 5. Ich finde das Tier verendet. In der Blase kein Harn.

12. 5. 1913. Kaninchen von 2,000 kg Körpergewicht, ernährt wie das vorige. Um 9 Uhr morgens subcutane Injection von 0,004 Sublimat.

13. 5. 60 ccm Harn mit Eiweiss und ohne Reductionsvermögen.

14. 5. 80 ccm Harn mit Eiweiss und augenfälligem Reductionsvermögen (0,50 pCt.).

Das Tier wird mittels Verblutung getötet. Blutzucker (bestimmt, wie schon früher beschrieben wurde) 1,47 pM.

Bei anderen Tieren erhielt ich, indem ich ebenfalls entsprechende Dosen verwendete, raschen Tod mit Erscheinen von Albuminurie, nicht von Glykosurie.

Aus dem Gesagten ergibt sich also, dass, wenn das Sublimat auf subcutanem Wege injiciert wird, nur selten Glykosurie erscheint, während sich stets Albuminurie zeigt. Die Glykosurie hat einen vorübergehenden Charakter, wie er im allgemeinen nicht bei den anderen oben beschriebenen Glykosurieformen beobachtet wird, mit Ausnahme der durch das Cantharidin hervorgerufenen. Wiederholung der Injection verursacht nicht Wiederholung der Erscheinung, während der Zustand des Tieres sich verschlimmert. In dem einzigen Falle, in welchem die Bestimmung des Zuckers im Blute ausgeführt wurde, traf ich leichte Hyperglykämie an. Starke Hyperglykämie fand, wie bereits bemerkt wurde, nur **Richter**, der deshalb annimmt, dass diese Glykosurieform hepatogenen



Ursprungs ist. Nach **Frank** dagegen verursacht das in kleiner Dosis (0,003 g) in die Vena marginalis des Kaninchens injicierte Sublimat Glykosurie ohne wahre Hyperglykämie (von **Frank** gefundene Werte schwanken zwischen 0,09 und 0,14 pCt. Zucker im Plasma). Ferner soll diese Glykosurieform constant sein, auch bei hungernden Tieren eintreten und deshalb für renalen Ursprungs zu halten sein.

Wenn ich in Betracht ziehe, dass das Sublimat Nierenläsionen verursacht, die den durch die Uransalze, Chromate usw. hervorgerufenen sehr ähneln, und weiter bedenke, dass die von mir in einem Falle constatierte Hyperglykämie gewiss nicht sehr beträchtlich ist, kann ich gewiss nicht auf Grund meiner Experimente die Ansicht **Franks** bekämpfen, umso weniger, weil die Inconstanz meiner Resultate (nur zweimal bei neun Experimenten erhaltene Glykosurie) möglicherweise nur von dem Umstande abhing, dass ich statt des intravenösen den subcutanen Einführungsweg wählte und dass infolge der localen Wirkung des Sublimats auf die Gewebe ein Teil des letzteren mit Verzögerung absorbiert wurde, wodurch auf diese Weise das ganze Bild der pharmakologischen und toxischen Wirkung geändert wurde.

Da alle Autoren, die sich mit der die erwähnten Formen experimenteller Nephritis begleitenden Glykosurie beschäftigt haben, stets von **erhöhter Durchlässigkeit des Nierenepithels** dem circulierenden Zucker gegenüber sprechen, wollte ich studieren, ob es möglich sei, diese Durchlässigkeitserhöhung schon in den ersten Stadien der Vergiftung nachzuweisen, wenn man versuche, hyperglykämische Bedingungen herbeizuführen; auch wollte ich sehen, ob diese sogenannte erhöhte Durchlässigkeit sich nur auf den Traubenzucker oder auch auf andere Zuckerarten erstreckt. Die zahlreichen Experimente, die ich in diesem Sinne in den verschiedenen Perioden der Vergiftung mit den zum Experiment dienenden Stoffen und mit verschiedenen Zuckerarten durchführte, ergaben im ganzen negative Resultate. Das heisst, ich konnte nie nachweisen, dass die Niere in einem Zeitabschnitt, in welchem sie für den in normaler Menge im Blute enthaltenen Zucker noch nicht durchlässig war, es infolge subcutaner Injection von 0,50—1,00 g Traubenzucker oder infolge Darreichung per os von beträchtlichen Zuckermengen (15 bis 20 g) wurde. So konnte ich auch nie nachweisen, dass die Versuchstiere während der Zeitabschnitte, in welchen der Zucker im Harn noch nicht erschienen war, sich anders als ganz normale Tiere Lävulose, Mannose und Arabinose gegenüber verhielten, die auf subcutanem Wege dargereicht wurden. Wenn aber die Experimente, wie ich sagte, mehr negative Resultate ergaben, so sind sie meines Erachtens doch nicht uninteressant in einem Sinne, weil sie eben immer mehr darauf hinauslaufen, zu beweisen, dass mit den verwendeten Giften (Chromaten, Uransalzen) ein gewisser, bestimmter Grad von Nierenläsion absolut erreicht werden muss, damit Glykosurie eintritt, und mithin beweisen sie den wesentlich renalen Ursprung der letzteren.

Wenn ich bei diesen Untersuchungen von Anfang an und zum Zwecke der Orientierung vor allem die Uransalze und die Chromate verwenden



wollte, so ist dies durch einen Umstand begründet, auf den ich schon hingewiesen habe; während nämlich mit diesen beiden Giften die Glykosurie sich mit fast absoluter Constanz zeigt, ist ihr Erscheinen im allgemeinen kein rasches, und es gibt einen, häufig einen Tag, bisweilen länger dauernden Zeitabschnitt, während dessen starke Albuminurie und gar keine Glykosurie vorhanden ist. Praktisch erweisen sich die Experimente jedoch als viel weniger einfach und leicht, als es auf den ersten Blick scheinen möchte, nicht sowohl, wie man leicht versteht, wenn man feststellen will, ob beim Beginn der Vergiftung eine grössere Durchlässigkeit der Niere für Zucker im Ueberschuss oder für andere Zuckerarten vorhanden ist oder nicht, sondern um festzustellen, ob in den folgenden Zeitabschnitten, nämlich wenn der Zucker im Harn erscheint, die Niere auch für andere Zuckerarten durchlässiger als unter normalen Verhältnissen ist oder nicht. Dies erklärt sich zum Teil aus den technischen Schwierigkeiten, die zu überwinden sind, wenn man genau feststellen will, ob und wieviel von aussen injicierter Zucker im Harn erscheint, und diese technischen Schwierigkeiten sind in anbetracht des spärlichen zur Verfügung stehenden Materials oft fast unüberwindlich, vor allem deshalb, weil, wenn der Zucker deutlich im Harn erscheint und das Experiment anfangen würde, in Bezug auf das Studium der Nierendurchlässigkeit für die verschiedenen Zuckerarten interessant zu werden, das Tier fast immer (wenigstens bei Experimenten an Kaninchen, die ich mir am leichtesten verschaffen konnte) schwer krank ist, sehr wenig Harn ausscheidet und zuweilen kurz nachher verendet. Beispielshalber führe ich einige von den durchgeführten Experimenten an, in denen ich, wie man sehen wird, vor der Vergiftung eines jeden bei constanter Diät gehaltenen Versuchstieres die Grenze seiner Toleranz für Traubenzucker oder andere Zuckerarten erprobte; oder ausnahmsweise wurden dieselben Proben an zwei Tieren vorgenommen, die hinsichtlich des Gewichtes und der Rasse ungefähr gleich waren, von denen aber eins vergiftet war, das andere nicht.

1. 12. 1911.

[Beide Tiere werden mit derselben Kleie- und Wassermenge (150 g Kleie, 100 ccm Wasser) ernährt.]

Graues Kaninchen, Gewicht 1,800 kg	Graues Kaninchen, Gewicht 1,810 kg
11 Uhr vorm.: Subcutane Injection von 0,35 g ganz reiner Arabinose und $^1/_4$ Stunde nachher subcutane Injection von 0,015 g Uranacetat.	11 Uhr vorm.: Subcutane Injection von 0,35 g ganz reiner Arabinose.

2. 12. 1911.

9 Uhr morgens: 196 ccm Harn mit viel Eiweiss. Minimales Reductionsvermögen. Ausserordentlich schwache und unsichere Furfurolreaction. Am Polarimeter (nach Behandlung mit Bleiacetat) keine Ablenkung.	9 Uhr morgens: 220 ccm Harn, normal, ausserordentlich schwache und zweifelhafte Furfurolreaction. Am Polarimeter keine Ablenkung.
3 Uhr nachm.: Subcutane Injection von 0,25 g Arabinose.	3 Uhr nachm.: Subcutane Injection von 0,25 g Arabinose.



3. 12. 1911.

Morgens: 48 ccm Harn mit Eiweiss und minimalem, zweifelhaftem Reductionsvermögen. Furfurolreaction negativ. Polarimetrische Untersuchung 0.

Morgens: 202 ccm Harn ohne Eiweiss. Furfurolreaction negativ. Untersuchung am Polarimeter 0.

4. 12. 1911.

Morgens: 48 ccm Harn mit viel Eiweiss und ohne irgend welches Reductionsvermögen.

2 Uhr nachm.: Das Tier entleert 34 ccm Harn mit viel Eiweiss und sehr starkem Reductionsvermögen. Furfurolreaction absolut negativ.

2 Uhr 30 Min. nachm.: Subcutane Injection von 0,25 g Arabinose.

180 ccm normaler Harn.

5. 12. 1911.

Morgens: Ich finde das Tier verendet. In der Blase 46 ccm Harn mit viel Eiweiss, sehr starkes Reductionsvermögen, aber Ausbleiben jeder Pentosereaction. Offenbar verendete das Tier, ehe es die zuletzt injicierte Pentose ausscheiden konnte, oder diese wurde vom Tiere schon kurz nach der Injection verwertet.

21. 11. 1911. Männliches, rothaariges Kaninchen, stark, 1,580 kg schwer. Um 11 Uhr vorm. 5 g Lävulose auf gastrischem Wege.

22. 11. 190 ccm normaler Harn. Um 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 0,03 g Uranacetat und von 6 g Lävulose auf gastrischem Wege.

23. 11. 180 ccm Harn mit grosser Eiweissmenge und keinem Reductionsvermögen auf Fehling.

24. 11. 200 ccm Harn mit viel Eiweiss und keinem Reductionsvermögen.

25. 11. 75 „ „ „ „ „ „ „ „

Um 11 Uhr vorm. 4 g Lävulose auf gastrischem Wege. 3 Uhr nachm.: Das Tier verendet. Blase leer.

20. 11. 1911. Graues Kaninchen, Gewicht 1,380 kg. 9 Uhr morgens subcutane Injection von 0,60 g Lävulose (Schering).

21. 11. Normaler Harn. 11 Uhr 30 Min. vorm. subcutane Injection von 1 g Lävulose.

22. 11. Normaler Harn.

23. und 24. 11. Normaler Harn. 11 Uhr subcutane Injection von 0,02 g Uranacetat und 0,50 g Lävulose.

25. 11. 200 ccm Harn mit viel Eiweiss und ohne irgend welches Reductionsvermögen. Um 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 0,60 g Lävulose.

26. 11. 100 ccm Harn mit viel Eiweiss und leichtem, aber sicherem Reductionsvermögen. Selivanoffsche Reaction leicht positiv. Mit Methylphenylhydrazin [nach Neuberg (34)] werden die für Lävulose charakteristischen Hydrazone nicht erhalteu. Nach Dealbuminisation und Behandlung mit Bleiacetat entspricht das Reductionsvermögen, ausgedrückt, als ob es ganz von Zucker herrühre, 2 pM. (Knapp). Am Polarimeter lenkt der Harn in ganz minimalem Grade nach rechts ab.

Es ist also sehr wahrscheinlich, dass das Reductionsvermögen zum Teil von Zucker und zu einem kleinen Teil auch von Lävulose herrührte



und dass wegen der spärlichen Menge der letzteren die Reaction mit dem Methylphenylhydrazin negativ ausfiel.

26. 11. In den Nachmittagsstunden verendet das Tier. In der Blase 2 ccm Harn.

27. 11. 1911. Schwarzes Kaninchen von 1,700 kg Körpergewicht. Um 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 1,00 g Lävulose.

28. 11. Normaler Harn. Um 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 0,02 g Uranacetat. Um 12 Uhr mittags subcutane Injection von 0,70 g Lävulose.

29. 11. 190 ccm Harn mit grosser Eiweissmenge und ohne irgend welches Reductionsvermögen. Um 11 Uhr 45 Min. vorm. subcutane Injection von 0,70 g Lävulose.

30. 11. 250 ccm Harn mit viel Eiweiss und starkem Reductionsvermögen. Nach Dealbuminisierung und Behandlung mit Bleiacetat schwache Selivanoffsche Reaction und negative Methylphenylhydrazin-Reaction. Am Polarimeter +0,24.

1. 12. 1911. 52 ccm Harn mit viel Eiweiss und starkem Reductionsvermögen. Selivanoffsche Reaction ausserordentlich schwach. Am Polarimeter +1,00. Gegen Abend ist das Tier in sehr schlechtem Zustande und in der Nacht verendet es. Bei der Autopsie Blase leer.

11. 1. 1912. Kaninchen von 1,540 kg Körpergewicht. Um 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 0,50 g Lävulose.

12. 1., 9 Uhr morgens. Normaler Harn.

13. 1., 9 Uhr morgens. Normaler Harn. Um 11 Uhr subcutane Injection von 0,06 Kaliumchromat und 1 Stunde später subcutane Injection von 0,50 g Lävulose.

14. 1. 70 ccm Harn mit viel Eiweiss und ohne irgendwelches Reductionsvermögen. Um 11 Uhr 30 Min. vorm. subcutane Injection von 0,50 g Lävulose.

15. 1. 65 ccm Harn mit Eiweiss und ohne Reductionsvermögen. Um 7 Uhr abends entleert das Tier 30 ccm Harn mit viel Eiweiss und starkem Reductionsvermögen. Selivanoffsche Reaction negativ.

16. 1. 35 ccm Harn, wie am 15. abends.

Am Abend des 16. stirbt das Tier.

5. 6. 1912. Weisses Kaninchen von 1,940 kg Körpergewicht. Um 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 0,03 g Kaliumchromat.

6. 6. 105 ccm Harn mit wenig Eiweiss und ohne Reductionsvermögen.

7. 6. 150 ccm " " " " " " "

8. 6. 140 ccm " " " " " " "

Um 11 Uhr vorm. Injection von 0,03 g Kaliumchromat.

9. 6. 80 ccm Harn mit wenig Eiweiss und gar keinem Reductionsvermögen.

10. 6. 130 ccm Harn mit viel Eiweiss und gar keinem Reductionsvermögen. Um 6 Uhr abends subcutane Injection von 0,045 g Kaliumchromat.

11. 6. 200 ccm Harn mit viel Eiweiss und sehr schwachem Reductionsvermögen.

12. 6. 100 ccm Harn mit viel Eiweiss und schwachem Reductionsvermögen. Nach Dealbuminisation und Behandlung mit neutralem Bleiacetat am Polarimeter +0,05. Um 4 Uhr nachm. subcutane Injection von 0,50 g ganz reinen Traubenzuckers.

13. 6. 150 ccm Harn mit viel Eiweiss und ohne irgendwelches Reductionsvermögen.

14. 6. Ich finde das Tier verendet. In der Blase 50 ccm Harn mit viel Eiweiss und ohne irgendwelches Reductionsvermögen.

Dieses Experiment scheint mir beachtenswert wegen der Länge des Verlaufes und weil kein Zucker im Harn erschienen ist (ausser an einem Tage in schwacher Menge); es wird gegen Ende dieser Arbeit noch den Gegenstand ausführlicher Ueberlegungen bilden.



Mit Uransalzen und Chromaten führte ich auch Experimente bezüglich der Ausscheidung der Mannose aus, konnte aber keine interessante Schlussfolgerung aus ihnen herleiten, weshalb ich sie nicht anführe. Ich erinnere nur daran, dass im allgemeinen der auf subcutanem Wege injicierte Mannazucker bei normalen Tieren sehr leicht ausgeschieden wird (wie übrigens schon aus den Untersuchungen Cremers (35) und vieler anderer Autoren bekannt ist). Bei Kaninchen von 1,500 bis 2,000 kg Körpergewicht verursacht subcutane Injection von 0,40—0,50 g Mannazucker im allgemeinen Reductionsvermögen des Harns, das sich ungefähr in gleichem Grade auch bei vergifteten Tieren zeigte.

Das Erkennen der Mannose im Harn geschah vermittelst des charakteristischen Hydrazons, das sich in der Kälte in Anwesenheit von Phenylhydrazinacetat bildet.

Endlich wollte ich prüfen, ob es möglich sei, mit dem Cantharidin, das bekanntlich in kleiner Dosis verwendet rasche, vorübergehende Glykosurie bewirkt, den Uebergang eines Zuckers in den Harn, der normaliter und innerhalb gewisser Grenzen leicht vom Organismus zurückgehalten und verwertet wird, nämlich der Lävulose, nachzuweisen. Diese Untersuchung konnte von einigem Interesse sein in Hinsicht auf das, was Schleyer und seine Mitarbeiter bei Experimenten mit dem Cantharidin gefunden haben. Nach ihnen setzt dieses Gift die Nierendurchlässigkeit für den Milchzucker beträchtlich herab, der unter normalen Verhältnissen, d. h. von der normalen Niere, in wenigen Stunden quantitativ ansgeschieden wird. Auch die Ausscheidung anderer Zuckerarten soll infolge der durch das Cantharidin verursachten Läsionen verhindert werden. Die vorhin citierten Autoren sprechen deshalb nicht von der Cantharidinglykosurie, was sich wohl durch den Umstand erklärt, dass die von ihnen verwendeten Dosen vielleicht zu hoch waren und die Niere zu schwer verletzten.

Indem ich mir vorbehalte, später noch einige diesbezügliche Ueberlegungen anzustellen, berichte ich jetzt über ein Experiment über die Durchlässigkeit der Niere für Lävulose in den ersten Stadien der Cantharidinvergiftung.

20. 4. 1913. Graues Kaninchen, 1,800 kg schwer. Um 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 1,00 g Lävulose.

21. 4. Normaler Harn.

22. 4. Normaler Harn. Um 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 0,002 g Natriumcantharidat und um 12 Uhr subcutane Injection von 1,00 g Lävulose.

23. 4., morgens. 130 ccm Harn mit viel Eiweiss und sehr starkem Reductionsvermögen. Nach Dealbuminisation und Behandlung mit Bleiacetat bestimme ich das Reductionsvermögen, das, ausgedrückt als wenn es sich ganz um Zucker handelte, 1,2 pCt. (Knapp) entspricht. Selivanoffsche Reaction leicht positiv. Untersuchung am Polarimeter +0,15. Reaction mit Methylphenylhydrazin negativ.

24. 6. 130 ccm Harn mit kleiner Eiweissmenge und ohne irgendwelches Reductionsvermögen.

25. 4. 100 ccm Harn mit Eiweissspuren und ohne irgendwelches Reductionsvermögen.

26. 4. Ganz normaler Harn.

Aus diesem Experiment ergibt sich also, dass in den Anfangsstadien der leichten Cantharidinvergiftung die Niere wirklich durchlässiger als

unter normalen Verhältnissen nicht nur für Zucker, sondern auch für die circulierende Lävulose ist. Diese letztere Zuckerart findet sich jedoch im Harn in sehr kleiner Menge, weshalb die Reaction mit Methylphenylhydrazin negativ ausfiel, höchst wahrscheinlich deshalb, weil der grösste Teil der Lävulose vom Organismus verwertet wurde und nur der kleine Teil, der durch die Niere circulierte, in den Harn überging.

Wenn ich also das bis jetzt Gesagte in aller Kürze zusammenfasse und auch die Daten der diesbezüglichen Literatur berücksichtige, kann ich, wie mir scheint, sagen, dass die einige toxische Nephritiden begleitenden Glykosurien tatsächlich zwei Grundtypen zugeschrieben werden können.

I. Die durch Cantharidin hervorgerufene Glykosurie, durch dessen Wirkung keine Hyperglykämie eintritt; die Glykosurie und die Albuminurie sind vorübergehend, und die Niere zeigt sich seit dem Beginn der Vergiftung auch für dem Organismus fremde Zuckerarten (Lävulose) durchlässiger als unter normalen Verhältnissen. Sind jedoch die verwendeten Cantharidindosen von Anfang an beträchtlich oder werden sie wiederholt, so fehlt nicht nur die Glykosurie, sondern die Niere zeigt beträchtliche Verminderung oder Verlust ihrer Durchlässigkeit auch für Zuckerarten, die unter normalen Verhältnissen den Organismus mit der grössten Leichtigkeit verlassen, wie der Milchzucker.

II. Die durch Gifte wie Uransalze, Chromate, Natriumtellurat und Aloin hervorgerufene Glykosurie. Bei Verwendung dieser Gifte folgt die Glykosurie in der grossen Mehrzahl der Fälle um einen oder zwei Tage auf die Albuminurie. Im Zeitabschnitt, in welchem die Niere schon lädiert, aber der Zucker im Harn noch nicht erschienen ist, passieren andere Zuckerarten (Lävulose, Mannose usw.) die Niere nicht leichter als es unter normalen Verhältnissen der Fall ist. Mit dem Aloin zeigt sich die Glykosurie früher als mit den Chromaten, Uransalzen und dem Natriumtellurat, aber im weiteren Verlauf ist diese Glykosurieform durchaus identisch mit der bei den anderen angeführten Giften beobachteten und dauert mithin länger, oft bis zum Tode des Tieres. Der Factor Dosis ist bei dieser zweiten Gruppe von Glykosurien von geringerer Bedeutung als bei der Cantharidinglykosurie, denn wenn die Dosen nicht so gross sind, dass sie die Nierenfunction vollständig oder fast von Anfang an aufheben, beschleunigt eine beträchtlich grössere Dosis als die zur Hervorrufung der Glykosurie erforderliche minimalste im allgemeinen das Eintreten der letzteren. Dass dies beim Natriumtellurat nicht der Fall ist, hängt nur davon ab, dass bei diesem Gift eine Erhöhung der Dosis andere, sehr schwere Erscheinungen (sehr intensive Hämoglobinurie) hervorruft, welche Ursache sind, dass der Tod des Tieres zu schnell eintritt. Sowohl bei der einen wie bei der anderen Gruppe von Giften ist die Glykosurie unabhängig vom Ernährungszustand, da sie auch bei seit fünf bis sechs Tagen hungernden Tieren eintritt. Was die durch Sublimat verursachte Glykosurie betrifft, so ist es sehr wahrscheinlich, dass sie, wenigstens teilweise, von derselben Natur ist wie die durch Uransalze, Chromate usw. hervorgerufene, obwohl ich dies nur auf Grund meiner Experimente nicht sicher behaupten kann.



Da sowohl wegen des Fehlens einer deutlichen Hyperglykämie als auch wegen der schweren Störung der Nierenfunction (Albuminurie und andere Symptome) und wegen der Unabhängigkeit der Glykosurie von der Ernährung notwendigerweise angenommen werden muss, dass die durch Cantharidin und die anderen angeführten Gifte verursachte Glykosurie wirklich renalen Ursprungs ist, müssen wir uns fragen, ob die im Verlauf der Cantharidinglykosurie und der anderen Formen beobachteten Unterschiede nicht zwei verschiedenen Typen von Nierenläsion und mithin Verschiedenheiten von Functionsstörungen entsprechen.

Bezüglich der Function der verschiedenen Nierenteile (eine Frage, die gewiss nicht zu den leichtesten und bekanntesten der Physiologie gehört) existieren tatsächlich sehr zahlreiche und sehr interessante Untersuchungen.

Wie ich glaube, stimmen jetzt alle Autoren darin überein, dass sie die Function der Nierenglomeruli von der Function der Kanälchen deutlich unterscheiden. Viele behaupten, dass Gifte existieren, mit denen tiefgehende anatomische Läsionen verursacht werden können, die fast ausschliesslich (wohlverstanden bei geeigneter Wahl der Dosis) auf den einen oder anderen Teil beschränkt sind, so dass man ihre Functionen auf indirecte Weise und getrennt studieren kann. Natürlich soll dies in den nicht allzuweit vorgeschrittenen Stadien der Vergiftung geschehen, denn in der Folge bleibt die Wirkung der verschiedenen Gifte nicht eine beschränkte, sondern sie dehnt sich auf die ganze Niere oder einen grossen Teil der letzteren aus, und dann lassen sich keine Unterscheidungen mehr machen.

Bottazzi (36) wählte, um wenigstens teilweise die Function des tubulären Teiles der Niere auszuschalten, die Injection des Fluornatriums auf dem ureteralen Wege, und Galeotti (37) erhielt bedeutend überwiegende Läsionen der Glomeruli vermittels subcutaner Injection von Cantharidin oder Natriumcantharidat, und bedeutend überwiegende Läsionen der Tubuli mittels Injection von Sublimat. Im ganzen scheint es mir, dass die Experimente der zahlreichen verschiedenen Autoren, die mit verschiedener Technik durchgeführt wurden, und die ausführlich zu erwähnen hier nicht nötig ist, im Grunde gerade in den Hauptpunkten übereinstimmen, insbesondere darin, dass die Concentrationsarbeit der Niere, infolge welcher der osmotische Druck des Harns um so viel höher als der des Blutes ist, eine Function des tubulären Apparates ist, weshalb, wenn dieser stark lädiert ist, der osmotische Druck des Harns sehr abnimmt.

Was die Absonderung des Wassers anbelangt, scheint es sicher, dass es vorwiegend durch die Glomeruli hindurch, aber zum Teil auch von dem tubulären Apparat abgesondert wird. Auf jeden Fall ist, was zu constatieren für mich jetzt von Wichtigkeit ist, dass nach der grossen Mehrzahl der Autoren unter der Einwirkung des Cantharidins, wenigstens anfangs, eine Läsion der Glomeruli sich kundgibt, und dass dagegen sehr intensive Läsionen der Tubuli bei intacten Glomerulis bei Vergiftung durch Chromate, Uransalze, Sublimat oder Aloin eintreten.

Dies ist wenigstens die bis jetzt am meisten verbreitete Ansicht. Allerdings sollen nach neueren, sehr scharfsinnigen Untersuchungen von



Suzucki (38), die er unter der Leitung Aschoffs anstellte, bei der Cantharidinvergiftung von Anfang an nicht nur hyperämische Erscheinungen auf seiten der Uebergangszone zwischen Rinden- und Marksubstanz und sehr wenige auf seiten der Glomeruli bestehen, sondern auch und insbesondere schwere Epithelläsionen einiger Teile der gewundenen Kanälchen. Diese Läsionen wären von anderer Natur als die bei Vergiftung durch Uransalze, Chromate, Sublimat angetroffenen und bestehen für das Cantharidin in trüber Schwellung und Vacuolisation der Zelle, während der Kern lange Zeit hindurch wohl erhalten bleibt. Wie dem auch sein mag, die hyperämischen Erscheinungen gewinnen auch hervorragende Bedeutung; es ist zweifelhaft, ob sie entzündlicher Natur sind. oder von Stasis herrühren, obgleich es nach Suzucki wahrscheinlicher ist, dass sie als Ausdruck einer allgemeinen Störung des Kreislaufes zubetrachten sind.

Dagegen treten bei Vergiftung durch Chromate intensive Veränderungen der proximalen und mittleren Abteilung der gewundenen Kanälchen ein, während der letzte (distale) Teil gut erhalten ist. Bei Vergiftung durch Uransalze ist es namentlich der distale Teil der aktiver functionierenden Strecken, der am meisten betroffen ist. Aehnliche Läsionen treten auch bei Sublimatvergiftung ein, und infolge der Wirkung dieses Giftes werden auch die Uebergangsstrecken zwischen den gewundenen Kanälchen und den Henleschen Schleifen ergriffen. Bei Sublimatvergiftung erregen auch Verkalkungserscheinungen unsere Aufmerksamkeit. Im ganzen genommen sollen mit diesen Giften, auch nach Suzucki, bei weitem überwiegende Läsionen in den gewundenen Kanälchen, dagegen sehr spärliche in den Glomerulis und in den Schleifen eintreten. Die bei Vergiftung durch Sublimat, Uransalze, Chromate usw. sehr ausgesprochene Bildung der Cylinder wird in geringem Grade oder gar nicht bei der Cantharidinvergiftung angetroffen. Dies alles gilt für den reinen histologischen Gesichtspunkt, denn — wie zum Teil schon angedeutet wurde — die Untersuchungen über die Function der verschiedenen Nierenteile, wenn man sie studiert, indem man versucht, Läsionen der Glomeruli oder Tubuli herbeizuführen, würden meines Erachtens, was das Cantharidin betrifft, nicht völlig mit den Resultaten der Untersuchungen Suzuckis übereinstimmen, sondern vielmehr darauf ausgehen, zu beweisen, dass infolge Einwirkung des Cantharidins im Anfang schwere, wenigstens functionelle, Läsionen der Glomeruli eintreten, welcher Ansicht auf Grund der histologischen Untersuchung auch die anderen oben citierten Autoren waren.

Wie ich schon bemerkte, beziehen sich die Studien der letzteren entweder auf physikalisch-chemische Untersuchungen über den Harn, oder auf qualitative oder quantitative chemische Untersuchungen, oder auf das Erforschen der Geschwindigkeit, mit welcher einige dem Organismus fremde Stoffe ausgeschieden werden, wenn die Niere durch Einwirkung des Cantharidins oder der anderen erwähnten Gifte lädiert worden ist. Aber bis jetzt wurde die mich hier am meisten interessierende Frage nur teilweise in Erwägung gezogen, nämlich die nach den Beziehungen, welche zwischen den verschiedenen Nierenläsionen und der Zuckerausscheidung bestehen können.



Indem ich überlegte, dass das Aloin charakteristische Läsionen der Tubuli verursacht, die den durch Uransalze, Chromate oder Sublimat hervorgerufenen sehr ähneln, und dass die Tellurate, wie in meinem Laboratorium nachgewiesen worden war, hypoglykämische Glykosurie veranlassen, fragte ich mich: 1. Ob das Aloin, das so schwere, rasche Läsionen der Tubuli bewirkt, nicht Glykosurie verursachen muss, wie die anderen oben erwähnten Gifte; 2. ob das Natriumtellurat, das Glykosurie verursachen kann, nicht Nierenläsionen hervorruft, die, wenigstens teilweise, denen ähnlich sind, die bei Vergiftung durch Uransalze, Chromate usw. angetroffen werden. Die sehr zahlreichen von mir in diesem Sinne durchgeführten Experimente, die ich zum Teil schon angeführt habe, lieferten den Nachweis dafür, dass meine Vermutung begründet war. Von der Aloinglykosurie habe ich schon ausführlich gesprochen und will dieses Thema nicht weiter erörtern. Dagegen halte ich es für nützlich, daran zu erinnern, dass das histologische Bild der Niere nach Einwirkung des Natriumtellurats und die Untersuchung des Bodensatzes des Harns von mit diesem Stoffe vergifteten Tieren, während es zum Teil dem der durch Chromate, Uransalze, Aloin usw. vergifteten Tiere sehr ähnelt, hingegen zum grossen Teil von dem verschieden ist, was man bei den Tieren beobachtet, denen sehr kleine Cantharidindosen injiciert wurden, d. h. solche, die Glykosurie und reichliche Harnsecretion, aber nicht Verminderung oder Stillstand der letzteren und Undurchlässigkeit der Niere für den Zucker verursachten [Spiro (39), Fleckseder (14)]. Ich untersuchte mit der grössten Sorgfalt mikroskopisch den Bodensatz des Harns von Tieren, bei denen Einspritzung von 0,002 g Natriumcantharidat Glykosurie und Albuminurie verursacht hatte, und es gelang mir nie, Nierenepithelien oder -cylinder von irgendwelcher Beschaffenheit zu entdecken. Im Gegensatze dazu bilden im Harnsediment von Tieren, die durch Natriumtellurat, wie auch — was sehr wohl bekannt war — durch Chlorate, Uransalze, Sublimat, Aloin vergiftet wurden, die epithelialen und granülösen Nierencylinder einen charakteristischen Befund. Bei Vergiftung durch Natriumtellurat ist die Zahl dieser Cylinder geradezu ausserordentlich gross; ganze mikroskopische Felder sind mit langen Cylindern und granulösem Detritus besetzt. Und in zahlreichen mikroskopischen Präparaten, die ich aus der Niere von durch Natriumtellurat vergifteten Tieren herstellte, sieht man eine Menge gewundener Kanälchen und Henlescher Schleifen, die durch mehr oder weniger granulöse und vom Hämoglobin gelbrötlich gefärbte lange Cylinder geradezu verstopft sind. Ferner bemerkt man an diesen Präparaten sehr intensiven Blutandrang in den Glomerulis und tiefgehende Läsionen der gewundenen Kanälchen. Es wäre der Mühe wert — was augenblicklich nicht zum Gebiet meiner Untersuchungen gehört — zu studieren, welche Nierenläsionen direct durch die Wirkung des Natriumtellurats bedingt sind, und welche sekundär auf die sehr intensive Hämoglobinurie folgen, die eintritt und, wie bekannt, schwere Läsionen in der Niere, insbesondere den Glomerulis entsprechend, verursachen kann. Es ist bekannt, dass auch das Cantharidin bisweilen Cylindrurie bewirken kann, aber stets in viel geringerem Grade, als mit den anderen erwähnten Giften, und nur



wenn die Dosen wiederholt werden und sehr beträchtlich sind, so dass seine giftige Wirkung sich über einen grossen Teil des Nierenparenchyms verbreitet hat.

Wie verhält sich nun die Zuckerausscheidung und die Harnsecretion nach Einwirkung der verwendeten verschiedenen Gifte?

Aus meinen Experimenten, wie auch, wenigstens zum Teil, aus denen Schleyers und seiner Mitarbeiter, aus denen Galeottis, Richters u. a. ergibt sich auf unzweifelhafte Weise, dass nach Einwirkung kleiner Dosen Cantharidin, wie auch von Uransalzen, Chromaten, Natriumtellurat, Sublimat usw. die Harnsecretion sehr beträchtlich ist, ja bei einigen Giften, namentlich Chromaten und Uransalzen, in den ersten Stadien der Vergiftung, wenn nämlich nach Schleyer Anfangsläsionen der Tubuli mit vollkommener anatomischer und functioneller Integrität der Gefässe eintreten, geradezu Polyurie und vollkommene Reaction auf Diuretica eintritt. Unter diesen Bedingungen (sehr reichliche Harnsecretion) beobachten wir Glykosurie bei der Cantharidinvergiftung und keine Glykosurie bei Vergiftung durch Chromate, Uransalze oder Natriumtellurat. Im Gegenteil, wenn infolge der wiederholten Cantharidindosis die Harnabsonderung abnimmt, verschwindet die Glykosurie, und wenn infolge des Fortschreitens der Läsion der Tubuli durch die anderen Gifte, wenigstens in der grossen Mehrzahl der Fälle, die Harnsecretion abnimmt, so wird auch die Zusammensetzung des Harns tiefgehender verändert, und es tritt Glykosurie ein. Ich habe tatsächlich schon, in Uebereinstimmung mit allen anderen Autoren, auf das späte Eintreten der Glykosurie bei Verwendung von Chromaten, Uransalzen oder Natriumtellurat hingewiesen. Vielleicht ist es unter den Giften, die Glykosurie ergeben, indem sie vorzugsweise den tubulären Apparat der Niere angreifen, nur das Aloin, welches rasch Glykosurie verursacht, was möglicherweise in Beziehung zur Ausdehnung und Intensität der von ihm hervorgerufenen Läsionen steht. Zu bemerken ist noch, dass mit den Chromaten und Uransalzen die Wiederholung der Injection die Glykosurie nicht zum Verschwinden bringt, sondern im Gegenteil ihre Intensität erhöht und ihre Dauer verlängert (Frank).

Schleyer und seine Mitarbeiter studierten, wie sich die Ausscheidung des Milchzuckers und anderer Stoffe, z. B. des Kaliumjodids, bei den erwähnten Nephritisformen verhält, und sie gelangten zu Resultaten, die, wenn ich nicht irre, auch einen Beitrag zum Studium des Mechanismus liefern können, durch den die Glykosurie bei den erwähnten experimentellen Nephritiden hervorgerufen wird. Sie beobachteten nämlich, dass, während die Ausscheidung des Chlornatriums und des Kaliumjodids in den Formen von überwiegend tubulärer Nephritis (Uransalze, Chromate, Aloin usw.) beträchtlich gehindert wird, die Ausscheidung des Milchzuckers dagegen gar nicht, auch wenn die Läsionen der Tubuli sehr ausgedehnt sind. Wenn aber die Vergiftung seit einigen Tagen andauert und die Läsionen sich auch beträchtlich auf die Gefässe ausdehnen (was sowohl durch physiologische Forschungen, als durch die darauffolgende histologische Untersuchung erwiesen wird), so wird nur die Ausscheidung des Milchzuckers gehindert. Mithin folgern sie, dass die Milchzucker-



ausscheidung nichts mit der Function der Nierenkanälchen zu tun habe, sondern nur mit der der Glomeruli, und der Beweis dafür soll darin bestehen, dass dieser Zucker viel langsamer oder gar nicht bei der Cantharidinnephritis ausgeschieden wird, jedoch wenn die Cantharidindosen so beträchtlich sind, dass sie eine tiefgehende und nicht vorübergehende Läsion der Glomeruli verursachen.

Können wir nun annehmen, dass der sich im Blut vorfindende Zucker, sei es unter normalen Verhältnissen oder in den verschiedenen Formen (renaler oder nicht renaler) experimenteller Glykosurie, durch die Glomeruli geht, d. h., nach Schleyer und seinen Mitarbeitern, sich wie der Milchzucker verhält?

Wenn ich nicht irre, sprächen zugunsten dieser Hypothese doch nur insoweit, als es die hyperglykämischen Glykosurien betrifft — und wenn wirklich bestätigt wird, dass das Cantharidin vorwiegend schwere Läsionen der Glomeruli verursacht —, die Experimente von Ellinger und Seelig (40), aus denen sich ergibt, dass mittels einer starken Dosis Natriumcantharidin oder mittels wiederholter kleiner Dosen das Eintreten der Adrenalinglykosurie verhindert wird. Diese Experimente, die von Pollak bestätigt und auch von mir mit dem den Angaben von Ellinger und Seelig entsprechenden Resultat wiederholt wurden, würden darauf hinzielen, zu beweisen, dass die Glomeruli infolge der erlittenen schweren Läsionen (Verdichtungen, Bildung halbmondförmiger Exsudate in der Bowmanschen Kapsel usw.) den Durchgang des Zuckers, wenigstens in mässiger Menge, trotz der starken Hyperglykämie nicht mehr gestatten. Weiter ist zu bemerken, dass unter den erwähnten Verhältnissen die abgesonderte Harnmenge sehr spärlich ist, was auch zugunsten einer schweren Läsion der Glomeruli sprechen würde, da, wie wohl bekannt ist, die Absonderung eines bedeutenden Quantums des wässrigen Teils des Harns vorwiegend eine Function der Glomeruli bildet. Ich glaube jedoch nicht, dass sich ausschliessen lässt, dass diese Hyperpermeabilität sich nicht nur auf die Gefässe der Glomeruli bezieht, sondern auch auf andere Nierengefässe, die ebenfalls von der Wirkung des Cantharidins ergriffen werden können.

Aber warum tritt denn die Cantharidinglykosurie mit solcher Leichtigkeit ein, wenn eine kleine Dosis verwendet wird? Meiner Ansicht nach ist dies der Fall, weil eine kleine Cantharidindosis (0,0005—0,0025 g) vorwiegend vorübergehende anatomische und Functionsveränderungen der Glomerulischleifen und wahrscheinlich anderer Gefässe herbeiführt; eine sehr energische Reaction vasomotorischer Natur (Gefässerweiterung) und keine schweren, fortdauernden Erscheinungen oder Läsionen. Dies wird bewiesen durch die auf Injection kleiner Cantharidindosen folgende intensive Polyurie und ausserdem dadurch, dass die Albuminurie, die zugleich mit der Glykosurie so rasch erscheint, auch schnell aufhört und in der grossen Mehrzahl der Fälle das Tier nach zwei Tagen normalen Harn zeigt. Und wenn Schleyer und seine Mitarbeiter, als sie die Function der Nierengefässe mit der onkometrischen Methode studierten, fanden, dass bei der Cantharidinvergiftung die Glomeruligefässe wenig reagieren (geringe Erweiterung und geringe Contractionscapacität), was aller Wahrscheinlich-



keit nach nur davon abhängen wird, dass die von ihnen verwendeten Cantharidindosen zu stark (0,005—0,01) waren, was wieder mit dem übereinstimmt, was sie bezüglich der Spärlichkeit der Harnsecretion bei der Cantharidinvergiftung behaupten, und mit dem Umstand, dass sie auch nicht im entferntesten auf eine Cantharidinglykosurie hindeuten, die — ich wiederhole es nochmals —, wenn sehr kleine Dosen verwendet werden, mit der Polyurie eine constante Erscheinung darstellt.

Wenn dies wirklich der Mechanismus der Cantharidinglykosurie ist, nämlich gesteigerter Zuckerdurchgang durch die Glomeruli und vielleicht zu anderen Gefässen infolge der vorübergehenden endothelialen Läsionen, der energischen gefässerweiternden Reaction, die durch die Wirkung des Giftes erleiden, so könnte man sagen, dass diese Glykosurieform im Grunde unter einem besonderen Gesichtspunkt den gewöhnlichen hyperglykämischen Glykosurien entspricht, d. h. zu den Tubuli würde eine grössere Zuckermenge als gewöhnlich gelangen, nicht sowohl weil die absolute Zuckermenge im Blute grösser ist, sondern weil der Zucker in der Zeiteinheit in grösserem Verhältnis als gewöhnlich durch die erweiterten, durchlässigeren Glomeruli oder zum Teil durch die die Tubuli direct ernährenden Gefässe hindurchgeht.

Dass immer Zucker zu den gewundenen Canälchen gelangt, darüber herrscht kein Zweifel. Er findet sich im Blute und ist für ihre Ernährung und Function nötig. Und es scheint mir nicht unlogisch anzunehmen, dass er, wenigstens unter gewissen Bedingungen, auch durch die Gefässe der Glomeruli dorthin gelangen kann. Ja, nach den neueren Untersuchungen von Nishi (41) soll der Zucker gerade durch die Glomeruli zu den Harncanälchen gelangen. Wie bekannt, wies Nishi nach, dass der Rindenteil der Niere stets Zucker enthält, dessen Menge allmählich in dem Masse abnimmt, wie man zur Marksubstanz gelangt, und diese Untersuchungen sind nunmehr bestätigt von allen Autoren, die Zuckeranalysen an der Niere ausgeführt haben. Nishi, der in dieser Hinsicht von einigen Autoren [Frey (42), Hans Meyer (43), Grünwald (44) usw.] unterstützt wird, zieht u. a. aus der verschiedenen Verteilung des Zuckers in den verschiedenen Teilen der Niere Schlüsse, um die neue Lehre von der Nierensecretion zu begründen, die im Grunde der Ludwigschen Lehre entspricht und, wenigstens bis vor kurzer Zeit, zahlreiche Anhänger gefunden hat: die Lehre von der Rückresorption. Nach dieser Lehre soll die von der Niere geleistete Concentrationsarbeit nicht nur durch Absonderung kristalloider Stoffe von seiten der Tubuli, sondern auch durch eine wahre Concentration der sich in ihnen vorfindenden Flüssigkeit bedingt sein. Der Harn sinkt allmählich gegen den Markteil hin und soll infolge seiner Rückresorption von seiten des tubulären Teiles Wasser verlieren. Aber nicht nur Wasser soll wieder resorbiert werden, sondern auch andere Stoffe, und darunter insbesondere Zucker. Dies würde nach Nishi erklären, aus welchem Grunde der Rindenteil der Niere viel reicher an Zucker als der Markteil ist, da er den Zucker enthalten würde, der durch die Epithelien der gewundenen Canälchen wieder resorbiert wird und dazu bestimmt ist, zum Teil von diesen verwertet, zum Teil von neuem ins Blut ergossen zu werden. Zu-



gunsten der Lehre von der Rückresorption sprechen, wie bekannt, mehrere Tatsachen, und nach einer Autorität in dieser Frage, wie Hans Meyer es ist, würden durch diese Lehre wenigstens einige Erscheinungen der Harnsecretion nach Darreichung von Salzen gut erklärt. Nach H. Meyer kann, wenn eine Flüssigkeit, die hohen osmotischen Druck hat, weil sie reich an Salzen ist, in den tubulären Teil der Nieren gelangt ist, aus physikalisch-chemischer Ursache keine Rückresorption des wässerigen Teiles durch die Tubuli hindurch stattfinden; es wird sozusagen eine tubuläre Diarrhöe (Tubulus diarrhoea) eintreten und die Harnmenge wird zunehmen. Ob einige Diuretica (Coffein, Diuretin), wenigstens teilweise, einwirken, indem sie eine Verlangsamung der Erscheinungen der Rückresorption verursachen (Grünwald), ist noch sehr zweifelhaft. Zugunsten der Lehre von der Rückresorption wurden auch unter der Leitung von v. Führt ausgeführte Experimente von Hirokava (45) über den osmotischen Druck des Rinden- und Markteiles der Niere unternommen, aus denen die Constanz des osmotischen Druckes des Rindenteiles und die grosse Veränderlichkeit des osmotischen Druckes des Markteiles, dessen moleculare Concentration in enger Beziehung zu der des Harns steht, hervorgeht. Man darf jedoch nicht vergessen, dass sich gegen diese Experimente Kritiken richteten, die v. Führt selbst als richtig anerkannte, namentlich, weil der Umstand nicht in Erwägung gezogen wurde, dass in den Harncanälchen stets Harn enthalten ist, und dieser Umstand bewirkt, dass die moleculare Concentration des Nierengewebes sehr variiert.

Wir können uns nun fragen, ob die Lehre von der Rückresorption eine Stütze findet in der Art und Weise, wie sich die Ausscheidung des Zuckers bei den erwähnten experimentellen Nephritiden verhält, d. h. ob die Erscheinung der schweren Läsionen der Tubuli bei Vergiftung durch Uransalze, Chromate, Aloin, Tellurate usw. nicht in Uebereinstimmung mit den Ideen Nishis ihre Erklärung finden kann. Dies will sagen, ob das Erscheinen des Zuckers im Harn nicht dem Umstande zuzuschreiben ist, dass die Erscheinungen von Rückresorption des Zuckers längs des tubulären Teiles nicht mehr eintreten eben wegen der ausgedehnten Läsion der Tubuli, die, wie sie die Fähigkeit verloren haben, durch Absonderung die Concentration des Harns zu erhöhen, auch ihre normale Function, Wasser und Zucker zu resorbieren, verloren haben könnten. Zu bemerken ist, dass eine der constanten Erscheinungen, die der Glykosurie durch Uransalze, Chromate usw. vorangehen, die Polyurie ist, und man könnte also annehmen, dass wegen der Veränderung der Tubuli auch die Function, Wasser zu resorbieren, herabgesetzt ist und infolgedessen als Folge dieser Form von Nephritis, auch wegen dieser letzteren Tatsache, hypotonischer Harn sich zeigen würde. Allerdings müsste, wie auch Schleyer und seine Mitarbeiter bemerken, mit dem Fortschreiten der tubulären Läsion in diesem Falle die ausgeschiedene Harnmenge zunehmen, während wohl bekannt ist, dass der Harn sehr abnimmt, wenn die Vergiftung sich schwerer kundgibt und die Eiweissmenge beträchtlich zunimmt. Es ist wohl wahr, dass, wenn die Vergiftung schon einige Tage andauert, auch die anatomische und



functionelle Unversehrtheit der Glomeruli nicht mehr vorhanden ist, aber man darf nicht vergessen, dass mit den Chromaten, Uransalzen usw. die Polyurie, abgesehen von Ausnahmefällen, durchaus nicht gleichzeitig mit der Glykosurie vorhanden ist. Obwohl aus dem eben angeführten Grunde die erwähnte Erklärung der Glykosurie bei experimentellen Nephritiden nach meiner Anschauungsweise einem ernsten Einwand begegnet, wollte ich doch versuchen, ob es möglich sei, Gründe pro und contra anzuführen, indem ich studierte, ob Glykosurie eintrat oder nicht bei einer speciellen Form von experimenteller Nephritis, die fast immer, wenn die verwendeten Dosen klein sind, von intensiver Polyurie begleitet ist — letztere kann erklärt werden als Erscheinung einer intensiven Gefässreaction auf die Wirkung des Giftes (Schleyer), aber auch als Erscheinungen verminderter Resorption infolge sehr schwerer Läsion eines Teiles der Niere. Diese Nephritis wird verursacht durch das Vinilamin, dessen Fähigkeit, am papillaren Teil der Niere localisierte Nekrose zu verursachen, von Ehrlich (46) entdeckt und dann von verschiedenen Autoren, die sich mit diesem Thema beschäftigt haben, bestätigt wurde. Das Vinilamin wurde von mir nach den Angaben Gabriels (47) hergestellt, indem ich vom Brommethylamin-Bromhydrat (Schuckardt) ausging; statt aber (wie Schleyer und seine Mitarbeiter es taten) das Product der Reaction zwischen Brommethylamin-Bromhydrat und Aetznatrium ohne genaue Kenntnis der verwendeten Dosis zu injicieren, destillierte ich die infolge Reaction des Brommethylamin-Bromhydrats auf eine KOH-Lösung erhaltene Flüssigkeit, und das Destillat wurde sofort mit einer $N/_{10}$ HCl-Lösung tritriert. Auf diese Weise war mir die Titrierung der verwendeten Lösung genau bekannt. Die Vinilamininjection wurde bei den Tieren sofort nach der Destillation vorgenommen, um sicher zu sein, dass ich nicht auch eine vom Vinilamin verschiedene Base einspritzte. Diese Cautel drängt sich auch auf, wenn man den Angaben Gabriels folgt und die Destillation unterbricht, damit nicht eine zweite Base destilliert, die ein schwerer in Wasser lösliches Pikrat als das des Vinilamins ergibt. Denn das Experiment bewies mir, dass diese zweite Base sich sehr leicht und spontan bildet auch aus den wässrigen Lösungen des Vinilamins und seiner Salze[1]); daher die Notwendigkeit, es, sobald es hergestellt ist, zu injicieren. Die Dosen, die erforderlich sind, um die charakteristischen Läsionen der Niere, bei denen das Leben des Tieres noch 3 oder 4 Tage dauern kann, zu erhalten, schwanken zwischen etwa 0,002 und 0,01 pro Kilogramm Körpergewicht. Bei auch nur unbedeutend grösseren Dosen verendet das Tier häufig nach wenigen Stunden unter sehr schweren Krampferscheinungen. Beispielshalber führe ich ein Experiment an, bei dem ich kleine Dosen verwendet habe.

10. 4. 1913. Graues Kaninchen, 2,000 kg schwer. Um 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 0,004 g Vinilamin.

1) Ueber die Wirkungen und das Verhalten des Vinilamins und der von ihm stammenden Base habe ich schon zahlreiche chemische und pharmakologische Untersuchungen angestellt, die bald in einer besonderen Arbeit veröffentlicht werden.



11. 4., 9 Uhr morgens. 150 ccm sehr heller, klarer Harn mit viel Eiweiss und ohne irgend welches Reductionsvermögen.

12. 4. morgens. 80 ccm Harn, wie am 11.

13. 4. 50 ccm Harn, wie an den vorhergehenden Tagen.

14. 4. Ich finde das Tier verendet. In der Blase 40 ccm Harn mit grosser Eiweissmenge und ohne irgend welches Reductionsvermögen. Bei der Autopsie die charakteristische Nekrose des Markteiles, der von dunkelroter Farbe ist und durch eine deutliche Linie vom übrigen Gewebe abgegrenzt ist, in welchem keine bemerkenswerten Läsionen wahrzunehmen sind.

Bei zahlreichen anderen Experimenten, auch wenn die Dosis beträchtlich variierte, konnte ich nie die Anwesenheit auch nur von Zuckerspuren im Harn constatieren. Gegen diese Experimente könnte man einwenden, dass sie nicht in absoluter Weise gegen die Möglichkeit sprechen, dass die Glykosurie bei einigen experimentellen Nephritiden durch verminderte Zuckerresorption von Seiten des Epithels der Tubuli bedingt ist, weil namentlich das Epithel der gewundenen Kanälchen und der Henleschen Schleifen nach Nishi für diese Function bestimmt ist und dieses Epithel durch die Einwirkung des Vinilamins nicht verletzt wird; man darf aber nicht vergessen, dass, wenn der Pyramidenteil der Niere stark lädiert ist, tatsächlich Erscheinungen verminderter Resorption des wässerigen Teils des Harns auftreten, so dass in diesen Fällen der Harn sehr reichlich, verdünnt und von niedrigem specifischen Gewicht ist. Dadurch wird also bewiesen, dass normaliter der Pyramidenteil tatsächlich Wasser resorbiert, während wegen der nicht eintretenden Glykosurie, wie mir scheint, nicht dadurch bewiesen wird, dass er Zucker resorbiert.

Allerdings könnte man sagen, dass der Zucker in diesen Fällen schon längs der nicht verletzten Henleschen Schleifen resorbiert wurde, aber ich erinnere daran, dass auch andere Tatsachen vorhanden sind, die gegen die erwähnte Art, die Glykosurie bei experimentellen Nephritiden zu erklären, sprechen. In dieser Hinsicht halte ich es für nützlich, an neuere Untersuchungen von Konschegg (48) zu erinnern, die allerdings ganz anderer Natur sind, aber darauf abzielen, die Lehre von der Rückresorption des Zuckers von Seiten der Nierenkanälchen zu bekämpfen.

Dieser Autor studiert die Gründe, aus welchen unter der Einwirkung des mehrere Tage nacheinander Tieren (Kaninchen) eingespritzten Adrenalins die Niere trotz der starken Hyperglykämie für den Zucker undurchlässig wird, wie schon von Pollak nachgewiesen wurde. Vor allem hebt Konschegg mit Recht den Mangel einer jeden Beziehung zwischen Harnsecretion nach Adrenalin und Glykosurie hervor, da auch bei den Tieren, bei welchen sich keine Glykosurie mehr bemerklich macht, intensive Polyurie eintritt. Ferner bemerkt er, dass die Verteilung des Zuckers im Blute der Tiere, die nicht mehr durch Glykosurie auf das Adrenalin reagieren, genau dieselbe ist wie die der Tiere, die darauf reagieren. Endlich weist er nach, dass die Niere der Tiere, bei denen sich Glykosurie infolge Wirkung des Adrenalins nicht mehr kundgibt, bedeutend grössere Zuckermengen enthält als die in der Niere von normalen, keiner Behandlung unterzogenen Tieren enthaltenen.



Diese Tatsache lässt sich erklären, wenn man annimmt, dass der Zucker sich entweder im Lumen der Tubuli oder im Innern der Zellen befindet. Im ersteren Falle müsste man annehmen — was ganz unwahrscheinlich ist —, dass infolge der Adrenalinwirkung die Rückresorption des Zuckers enorm gesteigert würde, dass sein Uebergang in den Harn dadurch verhindert wird. Viel wahrscheinlicher ist hingegen die zweite Annahme, dass nämlich der in grösserer Menge gefundene Zucker seinen Sitz nicht im Lumen der Tubuli, sondern im Innern der Zellen hat, und Konschegg neigt zu der Annahme, dass der direct durch die Epithelien dem Blute entzogene Zucker von diesen zähe festgehalten wird, so dass er nicht mehr an den Harn abgegeben werden kann. „. . . . . . Doch ist die Annahme einer durch Adrenalin gesteigerten Rückresorption so unwahrscheinlich, dass es nahe liegt, mindestens die andere Möglichkeit zu erwägen, ob nämlich nicht der in der Rinde gefundene Zucker gar nicht in dem Harnkanälcheninhalt, sondern in den Nierenzellen selbst enthalten ist, in die er, wie in andere Körperzellen, vom Blute aus direct hineingelangt und die entgegen der Norm nun unter dem Einfluss von Adrenalin ihn nicht mehr an den Harn abgeben können".

Demnach würde das längere Zeit auf subcutanem Wege dargereichte Adrenalin in den Nieren, wie mir aus der Erklärung, die Konschegg für seine Experimente gibt, hervorzugehen scheint, einen unter einem gewissen Gesichtspunkte entgegengesetzten Zustand verursachen im Vergleich mit dem, den es immer in der Leber herbeiführt. Dieses Organ würde infolge der Adrenalinwirkung die Fähigkeit verlieren, das Glykogen vital fixiert zu halten [Isaac und Frank (49)], daher die leichte Umwandlung des letzteren in Zucker und die Hyperglykämie; in der Niere hingegen soll der Zucker vitaler fixiert werden.

Diese Fähigkeit der Epithelien, den Zucker fixiert zu halten, soll jedoch eine relative sein, da es genügt, dass die Hyperglykämie etwas zunimmt (z. B. infolge Einwirkung eines Aderlasses), damit die Niere dieser Tiere sofort wieder für den Zucker durchlässig wird.

Wenn wir zu der Frage zurückkehren nach dem Wege, den der Zucker einschlägt, um zu den Epithelien zu gelangen, so erscheint schon auf Grund der Anatomie allein und des Studiums der feinen Nierencirculation der Gedanke logisch, dass zu den am activsten functionierenden Epithelien, wenigstens zum Teil, Zucker durch die direct von den kleinen Arteriae rectae stammenden Capillaren gelangt, die, wie bekannt, ein sehr feines die Tubuli umgebendes Netz darstellen, das zum grossen Teil auch durch die Anastomosen mit den vom efferenten Gefäss des Glomerulus herkommenden Capillaren gebildet wird. Sehr logisch ist der Gedanke, dass, wie das durch diese Capillaren ankommende Blut den Epithelien der Tubuli die Stoffe, die abgesondert werden müssen, zuträgt, es ihnen auch das zu ihrer Ernährung und Function nötige Material, und darunter den Zucker, zuträgt. Und nichts spricht gegen die Annahme, dass unter normalen Verhältnissen dieser Zucker an die Epithelien zum grössten Teil durch die Gefässe, die zu ihnen gelangen, abgegeben wird. Dies schliesst aber gar nicht aus, dass er unter pathologischen Bedingungen, z. B. bei Hyperglykämie, auch durch die Glomeruli geht und, da er in Anbetracht



seiner beträchtlichen Menge nicht rückresorbiert werden kann, in den Harn übergeht.

Warum aber geht unter normalen Verhältnissen der Zucker nicht oder in geradezu minimalen Mengen in den Harn über, da er doch zu den Epithelien gelangt? Eben weil der Zucker einen Nährstoff von hervorragender Bedeutung für die Ernährung und Functionsfähigkeit der Epithelien selbst repräsentiert, die die Fähigkeit besitzen, ihn ihren Bedürfnissen entsprechend zu verwerten, aber auch, wenn er nur leicht im Ueberschuss vorhanden ist, ihn entweder als solchen oder nach Umwandlung in Glykogen als Reservematerial zurückzuhalten. Dass die Nierenzellen diese Fähigkeit besitzen, ist man heutzutage geneigt, mit Sicherheit anzunehmen. In dieser Hinsicht reden die Deutschen vom sog. Speicherungsvermögen, und schon die erwähnten Untersuchungen von Konschegg sprechen zugunsten dieser Ansicht, wie auch frühere Untersuchungen von Rose (50), der beobachtet hatte, dass immer eine ziemlich lange Zeit zwischen dem Eintreten der Hyperglykämie nach Diuretin und dem Erscheinen der Glykosurie verging.

Man könnte uns deshalb fragen, ob die normale Fähigkeit der Niere, den circulierenden Zucker zurückzuhalten, d. h. diese Undurchlässigkeit des Nierengewebes einem Kristalloid gegenüber, nicht eher anscheinend als wirklich sei, mit anderen Worten, ob das, was wir gewöhnlich Undurchlässigkeit nennen, nicht etwas anderes bedeute als Fähigkeit der Nierenzellen, den mit dem Blute zu ihnen gelangenden Zucker zu verwerten, indem sie ihn entweder direct zersetzen oder indirect aufhäufen (Speicherungsvermögen) oder zu Glykogen polymerisieren, während der Zucker, wenn er, wie in den Fällen von Hyperglykämie, in einer Menge ankommt, die ihre Capacität ihn zu verwerten, übersteigt, durch sie hindurchgeht und Glykosurie eintritt. Dass übrigens die Nierenzelle an und für sich leicht durchlässig für Stoffe der Zuckergruppe ist, würde der Umstand beweisen, dass sehr leicht und häufig quantitativ in den Harn alle Zuckerarten übergehen, die der Organismus weniger leicht verwertet (Pentose, Mannose, Galaktose, Milchzucker usw.), namentlich wenn sie auf subcutanem Wege eingeführt werden, und der Traubenzucker selbst, wenn seine Concentration im Blute etwa 1,5—1,8 pM. übersteigt. Und wenn die von Abderhalden (52) und anderen Autoren bestätigten Experimente Weilands (51) nachgewiesen haben, dass, wenn man bei Tieren Rohrzucker injiciert, er quantitativ nach den ersten Injectionen im Harn erscheint, nachher aber nicht mehr erscheint, so beweist dies sicher nicht, dass die Niere sozusagen undurchlässig für diesen Zucker geworden ist, sondern es hängt vielmehr davon ab, dass im Blute Invertase erschienen ist, so dass der Rohrzucker sehr rasch gespalten wird und deshalb nicht mehr als solcher circuliert, sondern als Traubenzucker und Lävulose, die verwertet werden. Kurz, alles führt beim Studium des Verhaltens der Zuckerarten im Organismus zum Beweis dafür, dass die Niere keine Fähigkeit besitzt, das zurückzuhalten, was nicht verwertet werden kann. Wenn die Nierenepithelien und namentlich die der gewundenen Canälchen, d. h. des am activsten functionierenden Teiles der Niere, rasch intensive Läsionen, vielleicht besonderer Natur,



erleiden, wie die durch die Uransalze, Chromate, Tellurate, Aloin, Sublimat hervorgerufenen — wie bekannt, herrschen in diesen Fällen die nucleären Läsionen vor —, so ist es möglich, dass der Zucker, der fortwährend mit dem Blute in einer die Norm nicht überschreitenden Menge zu diesen Zellen gelangt, trotzdem im Ueberschuss ist im Vergleich mit den Fähigkeiten der Verwertung des Nährmaterials und den functionellen Fähigkeiten der erwähnten Epithelien, welche Fähigkeiten infolge der giftigen Wirkungen stark herabgesetzt sind. Dass die functionelle Fähigkeit tatsächlich sehr herabgesetzt ist, wenigstens beim Fortschreiten der Vergiftung, beweisen sowohl die chemischen als auch die physikalisch-chemischen Untersuchungen des Harns, wenn er hypotonisch ist. Ich sagte schon früher, dass es möglich sei, dass die so gründlich studierten Nierenläsionen, die infolge der Einwirkung der vorhin erwähnten Gifte beobachtet werden, in bezug auf ihre Natur etwas Specielles darbieten und direct vorzugsweise eine partielle Function der Zelle betreffen, z. B. ihr Vermögen, mehr oder minder vollständig die Kohlehydrate im allgemeinen und speciell den fortwährend mit dem Blute zu ihr gelangenden Zucker zu verwerten. Und dies sage ich aus verschiedenen Gründen, vor allem in Anbetracht der Tatsache, dass wir beim Menschen so oft schwere, acute Nephritisformen beobachten, die nicht von Glykosurie begleitet sind. Ferner erscheint mir als beweiskräftig zugunsten des angeführten Gedankens das schon erwähnte Experiment Kossas mit den Chromaten an einem Hunde, bei dem Injection von Kaliumchromat in kleiner Dosis hypoglykämische Glykosurie verursachte, die $2^1/_2$ Monate dauerte, was beweist, dass die anderen Functionen der Niere mindestens ziemlich gut erhalten waren. Dann ein von mir auf S. 36 angeführtes Experiment an einem Kaninchen, das nach einer Einspritzung von Natriumtellurat alle 15 oder 20 Tage Perioden von Glykosurie und Albuminurie zeigte, die 3 oder 4 Tage dauerten, und das viele Monate unter diesen Bedingungen lebte. Was sodann das Fehlen der Glykosurie bei der Mehrzahl der beim Menschen beobachteten Nephritiden anbelangt, so müssen wir wohl unbedingt in Erwägung ziehen, welche Bedeutung die fast immer bei diesen Nephritiden anzutreffenden Gefässläsionen annehmen können, indem sie den Eintritt der Glykosurie in dem Sinne verhindern, dass, obwohl auch in diesen Fällen die Fähigkeit der Zellen, den Zucker zu verwerten, vermindert sein kann, dieser in geringerer Menge zu ihnen gelangt, weil die Gefässe lädiert und weniger durchlässig sind. Diese Behauptung stelle ich jedoch als reine Hypothese auf. Bei Nephritiden durch Uransalze, Chromate usw. wissen wir auf Grund meiner Beobachtungen, dass, wenn die Dosis anfangs nicht zu gross ist, der Periode geringerer functioneller Tätigkeit ein Stadium vorausgeht, in welchem alles eine Hyperactivität der Zelle beweist. Dies ist die Periode, in welcher die Harnsecretion sehr hoch, die moleculare Concentration des Harns ganz oder fast normal ist, in welcher die Albuminurie kaum beginnt und die Glykosurie fehlt. M. E. ist die Annahme sehr logisch, dass eben in dieser Periode das Epithel vielleicht eine grössere Zuckermenge verwerten kann, dass dieser infolge der gesteigerten Circulation, die nach einem physiologischen Gesetze auf jede Arbeitszunahme folgt,

wirklich in grösserer Menge als gewöhnlich zur Zelle gelangt, ohne dass Glykosurie erscheinen kann, eben weil die Zelle sich im Zustand der Hyperactivität befindet. Wenn aber die Läsion vorausgeht, Degeneration und nekrotische Erscheinungen des Protoplasmas und insbesondere des Kerns eintreten und fortwährend eine reichliche Blutmenge zu den Epithelien gelangt, alsdann wird die schwer erkrankte Zelle nur einen Teil der Materialien, der zu ihr gelangt, verbrauchen oder als Reserve behalten können, und sie kann nur zum Teil dem Blute die Stoffe entnehmen, die den normalen Harn zusammensetzen. Der zu den Zellen gelangende Zucker wird z. T. unverwendetes Material bleiben und wird, indem er, im Wasser gelöst, die Epithelien durchzieht, in den Harn übergehen, indem er die normale oder hypoglykämische Glykosurie verursacht. Hieraus folgere ich, dass die Ursache der Glykosurie bei Nephritiden durch Uransalze, Chromate, Aloin usw. darin zu suchen ist, dass der ganz oder fast in normaler Menge im Blute enthaltene Zucker, der durch das Blut selbst den Epithelien zugeführt wird, von letzteren, die in ihrer Function und Structur tiefgehend lädiert sind, nicht verwertet wird und deshalb durch die Epithelien hindurch nicht die Schranke findet, die unter normalen Verhältnissen eben durch den Umstand errichtet ist, dass diese gut functionieren und imstande sind, den Zucker zu verwerten. Deshalb geht der Zucker durch die Epithelien selbst und gelangt zum Harn, während, wie man wohl versteht, die Untersuchung des Blutzuckers keine bemerkenswerten Modificationen nachweist. Man erinnere sich auch daran — worauf schon hingewiesen wurde —, dass die Menge des ausgeschiedenen Zuckers in derartigen Fällen nie beträchtlich ist (im allgemeinen nie mehr als 1 pCt.). Bedenkt man, dass infolge der Wirkung der erwähnten Gifte in der Niere auch schwere Kreislaufstörungen vorhanden sind, wie hyperämische Zustände, so versteht man, dass zur Niere in der Zeiteinheit eine grössere Blutmenge als gewöhnlich und deshalb auch eine grössere Zuckermenge gelangen kann; daher die leicht eintretende Glykosurie infolge der Unfähigkeit der Epithelien, dieses Material auf irgendeine Weise zu verwerten. Aber gewiss muss, wie ich schon andeutete, damit Glykosurie eintritt, ein gewisser Grad von Nierenläsion erreicht werden, und ich möchte es nicht ausschliessen, dass, wenn Glykosurie ohne tiefgehende Veränderungen in der Zusammensetzung des Harns besteht, in überwiegendem Masse die partielle Unterdrückung einer partiellen Function der Zelle stattgefunden hat, nämlich der, den Zucker zu verwerten. Wenn wir es infolge specieller Verhältnisse in solchen Fällen mit Tieren zu tun haben, die auch von Hyperglykämie ergriffen sind, dann wird aus einleuchtenden Gründen die Glykosurie um so intensiver sein.

Wenn ich nicht irre, entwickelt eine ähnliche Reihe von Gedanken zur Erklärung der Glykosurie bei Vergiftung durch Chromate, Uransalze usw. in jüngster Zeit Frank, der glaubt, dass es sich in solchen Fällen um den Durchgang des ständig vorhandenen und ständig sich erneuernden normalen Zuckervorrats aus den Epithelien ins Lumen der Canälchen handelt. „Der durch exogene und endogene Gifte erzeugbare renale Diabetes des Menschen und der Tiere wäre also zu definieren als Ausstossung des

ständig vorhandenen (und ständig sich erneuernden) physiologischen Zuckervorrats der secretorischen Nierenabschnitte.“ Nur Läsion der activ absondernden Nierenabschnitte und nicht etwa der starken Sammeltuben führt zum Diabetes, wahrscheinlich weil diese letzteren Teile von Blut durchströmt werden, das schon den grössten Teil seiner Nährstoffe an die ersteren Abschnitte abgetreten hat, im Einklang mit deren sehr hoher Functionsfähigkeit und auch vielleicht mit der anatomischen Verteilung der Nierengefässe, so dass die Zuckermenge, die normalerweise zu den weniger activ functionierenden Abschnitten gelangt, kleiner ist als die zu den gewundenen Canälchen gelangende und deshalb eine auch tiefgehende Läsion der geraden sammelnden Canälchen keine Glykosurie herbeiführt (siehe meine Experimente mit Vinilamin).

Das von mir Gesagte gilt — wie man wohl versteht und worauf ich schon mehrmals hingewiesen habe — für die bei Vergiftung durch Chromate, Uransalze usw. beobachtete Glykosurie. Anders ist gewiss der Sachverhalt bei der Cantharidinglykosurie. Schon zu wiederholten Malen habe ich daran erinnert, wie verschieden der Verlauf der Glykosurie bei der Cantharidinvergiftung ist, dass man, um sicher zu sein, sie zu erhalten, sehr kleine Dosen verwenden muss, dass sie endlich infolge Einwirkung grosser oder wiederholter Dosen fehlt oder auch verschwindet, wenn Hyperglykämie vorhanden ist, die durch andere Ursachen, z. B. Adrenalinwirkung, herbeigeführt wurde. Die Tatsache, dass die Cantharidinglykosurie, die vorübergehend ist, nur dann eintritt, wenn die Dosen derart sind, dass sie die völlige Restitutio in integrum der Nierenfunction gestatten, beweist, dass die Nierenläsionen, durch die sie bedingt ist, sehr leicht und ersetzbar sind.

Wir können also nicht bei der Pathogenese dieser Glykosurieform die degenerativen, nekrotischen usw. Veränderungen der Epithelien in Erwägung ziehen, wie wir es bei den oben beschriebenen anderen Formen getan haben, eben weil, wenn diese Läsionen infolge Einwirkung des Cantharidins entstanden sind, die Glykosurie nicht mehr eintritt.

Es ist alsdann logischer zu denken — wie ich z. T. schon früher dargelegt habe —, dass die schweren Kreislaufstörungen, die in der Niere infolge Einwirkung des Cantharidins eintreten (Hyperämie usw.), als Ursache der Glykosurie in Betracht gezogen werden können. Wenn, wie die meisten Autoren annehmen, derartige Kreislaufstörungen vorzugsweise die Glomeruli oder, wie Suzucki behauptet, die in der Uebergangszone zwischen Rinden- und Markzone befindlichen Gefässe betreffen, so scheint mir dieser Umstand insofern nicht wesentlich zu sein, als es in Anbetracht der durch die Glomeruli repräsentierten enormen Gefässfläche wahrscheinlicher ist, dass auch die Glomeruli durch die Wirkung des Giftes stark in Mitleidenschaft gezogen werden. Da ein Zustand beträchtlicher Erweiterung der Glomerulischleifen und, wenn auch vorübergehende Läsionen derselben vorliegen, die sowohl durch die Albuminurie als durch die halbmondförmigen Exsudate, die man bei Cantharidinvergiftung so häufig in der Bowmanschen Kapsel antrifft, bewiesen werden, ist es wohl möglich, dass diese Schleifen sich leichter von dem im Blute enthaltenen Zucker durchwandern lassen und die Flüssigkeit



viel reicher an Zucker als unter normalen Verhältnissen zu den Canälchen gelangt[1]). Alsdann wird, auch wenn wir die Lehre Nishis annehmen wollen, wenn die Rückresorption des Zuckers nicht vollständig geschieht, was leicht der Fall sein kann, wenn auch die Epithelien einige vorübergehende Veränderungen zeigen und in ihrer rückresorbierenden Function geschädigt sind, Glykosurie eintreten, die, wie sich klar ergibt, einen ganz anderen Ursprung als die durch Uransalze usw. verursachte und auch einen ganz anderen Verlauf hat. Denn was unter anderem bei der Cantharidinglykosurie auffällt, ist die grosse Geschwindigkeit, mit der sie eintritt. Schon 2—3 Stunden nach der Injection kann man sie beobachten, und ihr ebenso rasches Verschwinden lässt sich logischerweise zu Kreislaufstörungen und vorübergehende Gefäss- und Epithelläsionen in Beziehung bringen, wenn, wie es im speciellen Falle sich verhält, Hyperglykämie ausgeschlossen werden kann. Sind aber die Cantharidindosen beträchtlich oder werden sie wiederholt, dann treten schwere Läsionen der Epithelien und Gefässe ein; die Harnsecretion nimmt ab; die Bowmansche Kapsel ist voll von Exsudaten und die Durchlässigkeit der Gefässe für den Zucker und auch für Flüssigkeiten nimmt nun bedeutend ab, derart, dass die Glykosurie fehlt, auch wenn beträchtliche Hyperglykämie, z. B. nach Adrenalin, besteht; auch fehlt die Fähigkeit, Zuckerarten auszuscheiden, die normaliter quantitativ in den Harn übergehen, wie z. B. der Rohrzucker. Wenn Schleyer und seine Mitarbeiter vermittelst onkometrischer Untersuchungen gefunden haben, dass unter der Einwirkung des Cantharidins die Nierengefässe wenig erweitert sind und wenig reagieren, so gilt dies nur dann, wenn zu hohe Dosen verwendet werden, die zu intensive und schwer ersetzbare Läsionen dieser Gefässe verursachen. Zugunsten dieser Erklärung würden auch einige Experimente sprechen, die durchgeführt wurden, indem die Wirkung des Cantharidins und des Arseniks vereinigt wurden; da ich aber hier noch weiter über das obige Thema sprechen muss, verweise ich den Leser auf S. 63.

Wenn wir die Glykosurie bei den experimentellen Nephritiden auf diese Weise erklären und annehmen, dass die Cantharidinglykosurie einen Typus renaler Glykosurie darstellt, der von dem bei Einwirkung der Uransalze, Chromate usw. beobachteten sich durch die Modalitäten des Verlaufes, die Verschiedenheiten der Läsionen und die anderen angeführten Gründe unterscheidet, erscheint es natürlich, uns zu fragen, ob nicht andere Gifte mit ähnlichem Wirkungsmechanismus Glykosurie verursachen können.

Von den Giften, von denen sich a priori erwarten liess, dass sie durch einen ähnlichen Mechanismus wie der für das Cantharidin angenommene Glykosurie verursachen, zog ich das Arsenigsäureanhydrid und das Natriumselenat in Erwägung, weil beide, wie bekannt, vorzügliche Gifte für die Capillaren sind. Nach einigen Autoren könnte dann

1) Dass im allgemeinen das Cantharidin die Durchlässigkeit der Gefässe bedeutend erhöht, ist wohl bekannt. Es genügt an seine Verwendung als Vesicatorium zu erinnern!



Arsenik Glykosurie verursachen. Der Kürze halber führe ich nur einige von den zahlreichen Experimenten an, die alle in ihren Resultaten übereinstimmten.

24. 2. 1913. Graues Kaninchen, 1,800 kg schwer, ist mit Kleie und Gras gefüttert. Um 2 Uhr nachm. subcutane Injection von 0,00899 g Arsenigsäureanhydrid, in 1 ccm eben leicht alkalinisierten Wassers gelöst.

25. 2. morgens. 30 ccm Harn mit Eiweissspuren und ohne irgendwelches Reductionsvermögen.

26. 2. 25 ccm Harn, wie am 25. 2.

27. und 28. 2. 30 bzw. 60 ccm Harn, wie am 25. 2. Um 11 Uhr 30 Min. subcutane Injection von 0,02 g Arsenigsäureanhydrid. Um 3 Uhr nachm. verendet das Tier. In der Blase kein Harn.

2. 3. 1913. Graues Kaninchen, 1,900 kg schwer, wie das vorige ernährt. Um 11 Uhr vorm. subcutane Injection von 0,005 g Arsenigsäureanhydrid, gelöst wie oben.

3. 3. morgens. 50 ccm Harn mit Eiweissspuren und ohne Reductionsvermögen. Am 4., 5. und 6. entleert das Tier 45 bzw. 50 und 40 ccm Harn mit viel Eiweiss und auch nicht einer Spur von Reductionsvermögen. Im Harnsediment mehrere granulöse Cylinder. Am 7. und 8. entleert das Kaninchen mehrere Cubikcentimeter Harn mit viel Eiweiss und ohne Reductionsvermögen.

9. 3. Das Tier verendet. Bei der Autopsie diffuse parenchymatöse Nephritis. Viel diarrhoische Flüssigkeit im Darm, der stark congestioniert ist.

Experiment mit Selen.

28. 6. 1911. Graues Kaninchen, 1,700 kg schwer. Um 3 Uhr 30 Min. nachm. subcutane Injection von 0,03 g Natriumselenat. Bald nachher macht sich in der vom Tiere eingeatmeten Luft sehr intensiv der charakteristische Geruch (Dimethylselen?) bemerkbar. Um 6 Uhr abends verendet das Tier. Bei der Autopsie ausserordentlich intensiver Blutandrang im Darm. Nieren rot infolge des in ihnen abgelagerten Selens. Blase leer.

24. 11. 1913. Graues Kaninchen, 1,600 kg schwer. Um 2 Uhr nachm. subcutane Injection von 0,003 g Natriumselenat.

25. 11. morgens. Das Tier entleert 20 ccm mit Eiweiss und ohne Reductionsvermögen. Es ist sehr niedergeschlagen. Gegen Abend zeigen sich plötzlich Krampferscheinungen, während deren es verendet.

Bei der Autopsie werden sehr ausgedehnte Hämorrhagien des Darms in der Submucosa und Subserosa angetroffen. Enorme Hyperämie des ganzen Darmrohrs. Breite nekrotische Zonen der Darmwand, denen entlang die Dichte des Darmes geradezu auf ein Minimum reduciert ist. Die durch in ihnen abgelagertes Selen intensiv roten Nieren lassen keine Demarcationslinien zwischen Rinden- und Marksubstanz erkennen. In der Blase 10 ccm Harn mit sehr viel Eiweiss und ohne Reductionsvermögen.

Diese Experimente, die unter so vielen ausgewählt wurden, die sich nur durch die verwendeten Dosen von einander unterscheiden, und bei denen ich nie die Anwesenheit von Zucker im Harn constatieren konnte, sind wegen ihres negativen Resultates sehr interessant. Denn sie beweisen, dass es gewiss nicht genügt, dass ein Stoff ein mächtiges Gift für die Capillaren ist (vielleicht sind sehr wenige Stoffe Capillarengifte von der Intensität des Arseniks und des Selens), um Glykosurie mit

renalem Mechanismus zu verursachen; es sind andere Bedingungen erforderlich. Dass die Nieren auch durch die Einwirkung der Arsenite und Selenate stark lädiert werden, darüber herrscht gar kein Zweifel. Dies ergibt sich vor allem aus den in der Literatur vorhandenen Angaben und in meinen speciellen Fällen liefert gewiss auch noch die beträchtliche Menge des im Harn enthaltenen Eiweisses den Beweis dafür. Aus meinen Experimenten ergibt sich aber ferner, dass unter der Einwirkung der Arsenite und mehr noch der Selenate die ausgeschiedene Harnmenge sehr spärlich ist, viel, viel spärlicher als bei Einwirkung sehr kleiner Cantharidindosen oder der Chromate, Uransalze, des Aloins oder der Tellurate beobachtet wird. Ausserdem werden mit den Arseniten und Selenaten sehr intensive Läsionen des Magen-Darmrohres beobachtet. Diese Gifte wählen gewiss, obwohl sie auf viele Gewebe einwirken, mit Vorliebe ihren Sitz in den Darmgefässen, die sich unter ihrer Einwirkung enorm erweitern. Die erste Folge davon wird notwendigerweise eine beträchtliche Erniedrigung des Blutdruckes oder wenigstens ein viel geringerer Zufluss des Blutes zu anderen Organen sein. Deshalb werden wir gewiss nicht den Blutzufluss zur Niere haben, der hingegen charakteristisch für die Wirkung des Cantharidins ist, das, wie bekannt, intensive Congestionserscheinungen, vorwiegend im ganzen Urogenitalapparat verursacht. Damit renale Glykosurie vom Cantharidintypus eintritt, ist meines Erachtens erforderlich, dass eine energische dilatorische Reaction der Nierengefässe und vorübergehende Läsionen der Glomeruli sich kundgeben, während gleichzeitig der Blutdruck erhöht ist und also eine Hauptbedingung für das Zustandekommen einer reichlichen Harnsecretion erhalten wird. Diese Bedingungen fehlen bei Vergiftung durch Arsenite und Selenate, und auch Schleyer und seine Mitarbeiter, die ebenfalls annehmen, dass die Glomeruli infolge der Einwirkung des Cantharidins und der Arsenite ähnliche Veränderungen erleiden, erkennen an, dass die Arsenite, verschieden von dem Cantharidin, den Blutdruck enorm herabsetzen und sehr rasch, obwohl sich im Harn keine beträchtlichen Eiweissmengen vorfinden, völlige Niereninsufficienz herbeiführen. Zu bemerken ist noch, dass Schleyer und seine Mitarbeiter auch nicht im entferntesten auf die Cantharidinglykosurie hinweisen, während sie von weit vorgeschrittenen Läsionen bei der Vergiftung durch diesen Stoff sprechen, was beweist, dass die von ihnen verwendeten Dosen (bis zu 0,01 g) viel höher als die Glykosurie herbeiführenden sind und deshalb vielleicht den oben angeführten Autoren Reactionen der Nierengefässe entgangen sind, die infolge Einwirkung sehr kleiner Cantharidindosen eintreten müssen, wie die intensive Harnsecretion in diesen Fällen beweist. Unter der Wirkung des Arseniks haben wir also nicht infolge des niedrigen arteriellen Druckes den beträchtlichen Blutzufluss zur Niere, den Uebergang einer grösseren Zuckermenge in der Zeiteinheit, infolge deren (und infolge der vorübergehenden Gefässläsionen) nach meiner Ansicht die Cantharidinglykosurie hervorgerufen wird.

Was bezüglich des Arseniks gesagt wurde, gilt mit noch grösserem Recht für das Selen, das noch ein intensiveres Capillarengift ist als das Arsenik.



Interessant ist ferner, von einem allgemeinen pharmakologischen Gesichtspunkt aus zu constatieren, dass zwei Elemente, die, wie das Tellurium und das Selen, einander chemisch so affin und auch affin in Bezug auf ihr specielles Verhalten im tierischen Organismus sind, den sie, wenigstens teilweise, als flüchtige Verbindungen (Dimethytellurium und Dimethylselen) verlassen, von einander so verschiedene Wirkungen auf Nieren und Darm zeigen. Dagegen sind mehr affin, soweit es sich auf die toxische Wirkung auf den Darm bezieht, Arsenik und Selen, wie schon Modica (53) und andere beobachtet haben.

Ich wollte noch versuchen, ob auch andere Stoffe, ausser den erwähnten, imstande wären, Glykosurie mittels des Mechanismus hervorzurufen, durch den Uransalze, Chromate, Aloin usw. sie verursachen. Deshalb machte ich Versuche mit Giften, die vorzugsweise Läsionen der Kanälchenepithelien der Niere herbeiführen, wie ich sie schon, und zwar mit positivem Resultat, mit dem Aloin gemacht hatte.

Vor allem erprobte ich die Wirkung des Fluornatriums, dessen Eigenschaft, die Epithelien schwer zu lädieren, wohl bekannt ist. Auf subcutanem Wege lässt es sich nicht verwenden, da es sehr schwere Hautverletzungen verursacht, die auch Zweifel daran erregen können, dass die Absorption normal vor sich geht. Deshalb wählte ich fast immer den intravenösen Weg; die Zahl der durchgeführten Experimente war sehr gross. Ich führe beispielsweise nur einige an.

20. 4. 1913. Kaninchen von 1,600 kg Körpergewicht. Ich injiciere in die Vena jugularis dextra 0,12 g Fluornatrium, in 11 ccm Wasser gelöst. Die Injection wurde im Zeitraum von etwa 12 Minuten durchgeführt. Kurze Zeit nach Beendigung der Injection zeigt das Tier Krampferscheinungen, sehr intensive Dyspnoe und verendet nach ungefähr zwei Stunden. Bei der Autopsie starkes Lungenödem.

20. 4. 1913. Graues, 1,650 kg schweres Kaninchen. Um 6 Uhr abends Injection in die rechte Vena jugularis von 0,06 g Fluornatrium, in etwa 5 ccm Wasser gelöst. Die Injection wurde im Zeitraum von 15 Minuten gemacht.

21. 4. Das Tier frisst und befindet sich dem Anschein nach wohl, hat aber keinen Harn entleert.

22. 4. morgens. 200 ccm Harn mit Eiweissspuren und ohne Reductionsvermögen.

23. 4. 100 ccm normaler Harn und ebenso bis zum 27., an welchem Tage das Tier zu einem anderen Experiment verwendet wird.

Auch bei anderen Tieren erhielt ich, obwohl die Dosis innerhalb gewisser Grenzen variierte, weiter nichts als eine vorübergehende Albuminurie, oder, wenn die Dosis erhöht wurde, sehr schwere Erscheinungen, die derart waren, dass sie das Tier in wenigen Stunden töteten. Die directe Injection des Fluornatriums in die Nieren durch das kleine Nierenbecken führte ich nicht aus, aber Bottazzi, der, wie wir schon sahen, bei vielen Tieren (Hunden) diese Injection machte, deutet nie darauf hin, dass er Zucker im Harn gefunden hat, sondern spricht nur von Eiweiss und bedeutenden Veränderungen in der Zusammensetzung des stark hypotonischen Harns und ausgedehnten, sehr schweren Läsionen der Epithelien. Auf Grund meiner Experimente kann ich sagen, dass das in den angegebenen Dosen in die Venen injicierte Fluornatrium (Kahlbaum) niemals Glykosurie verursachte, sondern nur vorübergehende

Nierenläsionen oder sehr schwere Allgemeinerscheinungen, die rasch den Tod herbeiführten. Und daraus, dass die Läsionen vorübergehend sind und Glykosurie fehlt, ergibt sich sofort, dass die Wirkung der Chromate, Uransalze usw. von der des Fluornatriums fundamental verschieden sein muss.

Andere Stoffe, mit denen ich studierte, ob es möglich sei, Glykosurie und Nierenläsionen hervorzurufen, waren: essigsaures Thorium, wolframsaures Natrium, phosphorwolframsaures Natrium, Natriummolybdat, Natriumsulfat (dieses letztere auf intravenösem Wege); aber niemals beobachtete ich Glykosurie und nur mit einigen dieser Stoffe vorübergehende, leichte Albuminurie.

Zur Vervollständigung meiner Untersuchungen wollte ich noch, indem ich die schon erwähnten Experimente von Pollak wiederholte, studieren, ob die infolge wiederholter Adrenalininjectionen für Zucker undurchlässig (zuckerdicht) gewordene Niere durch Einwirkung der Chromate, des Aloins, Kantharidins, Sublimats wieder durchlässig würde. Bekanntlich erhält man mit den Uransalzen, wie Pollak nachgewiesen hat, unter den erwähnten Bedingungen sofort Glykosurie.

Ich will jedoch gleich erwähnen, dass diese Reihe von Experimenten zu keinem Resultat geführt hat. Obwohl ich an 8 starken Kaninchen experimentierte und 20, auch 30 Tage lang täglich 1—2 mg Adrenalin-Chlorhydrat injicierte, konnte ich nie beobachten, dass die Glykosurie verschwand oder Undurchlässigkeit der Niere für Zucker eintrat; man beachte auch, dass 2 von diesen Tieren 4 Tage lang hungerten. Es fehlte also an den zur Durchführung meiner Experimente nötigen Bedingungen.

Alsdann wollte ich den vereinigten Einfluss studieren, den Gifte, die getrennt Glykosurie verursachen können, auf den Verlauf der letzteren ausüben, und zwar zu dem Zwecke, stärkere Argumente zugunsten der schon erwähnten Hypothese über den Wirkungsmechanismus der (renalen) Glykosuriegifte daraus zu entnehmen. Insbesondere studierte ich, ob die Uransalze Glykosurie verursachen können, wenn die Niere stark lädiert ist infolge wiederholter Einwirkung des Cantharidins, das, wie ich schon öfter erwähnte, nur in sehr kleinen Dosen vorübergehende Glykosurie verursacht, während grosse Dosen die Durchlässigkeit der Niere für Zuckerarten beträchtlich herabsetzen. Dieses Experiment war schon von Pollak ausgeführt worden, aber unter anderen Bedingungen. Er hatte nämlich gefunden, dass die Uransalze Glykosurie verursachen, während es, obwohl das Tier infolge der Einwirkung des Adrenalins hyperglykämisch ist, keine Glykosurie ist wegen der durch starke Cantharidindosen veranlassten Undurchlässigkeit für Zucker. Dagegen wollte ich die Erscheinung studieren, wenn das Tier eine normale Zuckermenge im Blute zeigte.

Ich führe mit einigen Einzelheiten nur eins der drei von mir gemachten Experimente an, die untereinander übereinstimmen.

11. 5. 1913. Kaninchen von 2,100 kg Körpergewicht. Um 9 Uhr vorm. subcutane Injection von 0,004 g Natriumcantharidat.

12. 5. morgens. 100 ccm Harn mit Eiweiss und ohne Zucker. Subcutane Injection von 0,005 g Natriumcantharidat.



13. 5. 70 ccm Harn mit Eiweiss und ohne Zucker. Subcutane Injection von 0,004 g Natriumcantharidat.

14. 5. 40 ccm Harn mit viel Eiweiss und keinem Zucker. Subcutane Injection von 0,02 g essigsauren Urans.

15. 5. 30 ccm Harn mit viel Eiweiss und geringen Zuckermengen. Gegen Abend verendet das Tier.

Aus diesem Experiment ergibt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit, wie übrigens schon bemerkt wurde, dass die in der Niere durch die Uransalze hervorgerufenen Läsionen von anderer Natur sein müssen, als die durch das Cantharidin hervorgerufenen, und dass die Uransalze wie auch die Chromate, das Aloin, die Tellurate unter anderem eine partielle Function der Zelle, die der Fähigkeit, den Zucker zu verwerten, angreifen.

Bei zwei weiteren Experimenten, bei denen, weil ich kleinere Cantharidindosen verwendet hatte, das Tier länger lebte, erhielt ich auch infolge der Wirkung des Uranylacetats Glykosurie, aber stets in geringen Mengen, die gewiss den durch die Wirkung des Uransalzes allein auftretenden nachstehen; dies würde ein Beweis dafür sein, dass die durch die Wirkung des Cantharidins stark lädierten Gefässe an die Epithelien kleine Zuckermengen abtreten können. Im ganzen genommen, würden also diese Experimente, wenn ich mich nicht irre, aufs neue das Vorhandensein der erwähnten Wirkungsmechanismen bestätigen, durch welche die Glykosurie herbeigeführt wird, durch das Cantharidin einerseits und die anderen erwähnten Gifte andererseits.

Einige Resultate, die ich auch für nicht uninteressant halte, erhielt ich noch, als ich den Verlauf der Glykosurie durch Uransalze und Cantharidin bei der Arsenikvergiftung studierte.

Wenn man sich an das erinnert, was ich bezüglich des wahrscheinlichen Wirkungsmechanismus bei der durch Cantharidin hervorgerufenen Glykosurie gesagt habe, könnte es als logisch erscheinen, zu denken, dass diese Glykosurie nicht eintreten müsste, wenn der Blutdruck wegen der Wirkung des Arseniks sehr niedrig erhalten würde.

Zwei der von mir gemachten Experimente werden wohl die Richtigkeit meines Gedankens bestätigen.

3. 7. 1913. Graues Kaninchen, 1,980 kg schwer. Um 9 Uhr morgens subcutane Injection von 0,01 g Natriumarsenit und um 10 Uhr subcutane Injection von 0,0025 g Natriumcantharidat. Um 4 Uhr nachm. entleert das Tier 30 ccm Harn mit Eiweiss und ohne Zucker; es hat Diarrhöe und ist niedergeschlagen.

4. 7. 40 ccm Harn mit Eiweiss.

5. 7. Wenige Cubikcentimeter Harn mit Eiweiss. Gegen Abend verendet das Tier.

Der Kürze halber führe ich ein weiteres Experiment nicht an, das dem vorigen vollkommen analog war und genau die gleichen Resultate ergab.

Ich habe schon früher nachgewiesen, dass die verwendete Cantharidindosis ohne die damit verbundene Wirkung des Arseniks gewiss bei Tieren von ca. 1,500—2,000 kg Körpergewicht Glykosurie verursacht.

Was die Glykosurie durch Uransalze bei der Arsenikvergiftung anbelangt, so erhielt ich in einigen Fällen absolut keine Glykosurie, in



einem anderen erschien sie mit sehr beträchtlicher Verzögerung, wieder bei anderen wurden ihr Erscheinen und ihr Verlauf in keiner Hinsicht modificiert.

Dies würde nach meiner Ansicht beweisen, dass bei der Glykosurie durch Uransalze gerade das Epithelelement die grösste Bedeutung erlangt, bei der Cantharidinglykosurie das Gefässelement.

Wollen wir das in dieser Arbeit Gesagte in aller Kürze zusammenfassen, so können wir sagen:

1. Einige Gifte besitzen die Eigenschaft, Nephritis und nicht von Hyperglykämie begleitete Glykosurie zu verursachen. Von diesen prüfte ich das Cantharidin, die Uransalze, die Chromate, das Natriumtellurat, das Quecksilberbichlorid und das Aloin. Auf die Glykosurie durch Natriumtellurat und Aloin hat bis jetzt, soviel ich weiss, kein Autor aufmerksam gemacht.

2. Die Cantharidinglykosurie hat einen durchaus verschiedenen Verlauf im Vergleich mit dem bei den anderen Giften beobachteten und muss notwendigerweise einen Typus für sich bilden.

3. Diese Glykosurie zeigt sich nur dann, wenn die injicierte Dosis klein ist. Kleine, wiederholte Dosen bringen jedoch die Glykosurie zum Verschwinden, während die Albuminurie zunimmt. Die Geschwindigkeit, mit der die Cantharidinglykosurie eintritt, ihr vorübergehendes Bestehen, ihr Verschwinden gerade dann, wenn die Epithelläsionen sich intensiv kundgeben, und endlich die Ueberlegungen bezüglich der Wirkung des Cantharidins auf die Gefässe lassen es für wahrscheinlich halten, dass Modificationen der Functionsfähigkeit und Durchlässigkeit der Nierencapillaren sich an der Erregung dieser Glykosurieform beteiligen, und dass diese mithin von dem Durchgang einer grösseren Zuckermenge als der normalen durch die Nierengefässe herrührt.

4. Die infolge der Wirkung der anderen angeführten Gifte beobachtete Glykosurie tritt im allgemeinen nicht so früh ein, da sie einen oder zwei Tage nach der Einspritzung des Giftes erscheint, dauert aber dafür länger, häufig bis zum Tode des Tieres. Auf Grund der eingehend in dieser Arbeit angestellten Ueberlegungen und auch dessen, was einige Autoren annehmen, halte ich es für logisch, anzunehmen, dass diese Glykosurie mit der schweren Läsion der activer functionierenden Epithelien (gewundene Kanälchen) in Beziehung zu bringen ist, und dass der in den Harn übergehende Zucker nichts anderes darstellt als von den Epithelien nicht verwertetes Material; die letzteren werden vielleicht durch die Wirkung des Giftes vor allem in einer partiellen Function betroffen, die darin besteht, dass sie die Kohlehydrate verwerten.

5. In derartigen Glykosurieformen ist die Zuckermenge im Harn nie gross (höchstens 1 pCt., oft sogar weniger).

6. Mit den erwähnten Giften tritt die Glykosurie auch beim Hungern ein, und nur der Grad der Erscheinung, nicht etwa ihr Wesen steht in Beziehung zur Ernährung.

7. Mit dem Vinilamin, das eine charakteristische Form von papillärer Nephritis verursacht, tritt keine Glykosurie ein.



Welches der Grund ist, weshalb auch bei acuten Nephritiden, die spontan beim Menschen beobachtet werden, Glykosurie so selten wahrgenommen wird, ist heutzutage nicht leicht zu sagen. Vielleicht ist dem Umstand Bedeutung für die Verhinderung des Eintretens der Glykosurie beizumessen, dass Gefässläsionen sich kundgeben, die den Zutritt des Zuckers zu den Epithelien und Kanälchen vermindern. Vielleicht (ich drücke dies in ganz hypothetischer Form aus) wird namentlich durch die erwähnten Gifte, mit Ausnahme des Cantharidins, oder durch irgendein anderes sehr compliciertes Gift von endogener Natur — wie es bei den hypoglykämischen Glykosurien der Schwangeren, auf die Frank aufmerksam machte, der Fall sein könnte — mehr oder weniger vorübergehend die die Verwertung der Kohlehydrate betreffende partielle Function der Nierenzelle aufgehoben.

Camerino, November 1913.

Nachtrag.

Als diese Arbeit schon abgeschlossen war, habe ich eine seit kurzer Zeit erschienene Arbeit von E. Filippi gelesen. (E. Filippi, Ricarche Farmacologiche sopra il Selenio e i suoi composti. Lo sperimentale, Anno LXVII, Fasc. V.) In dieser Arbeit behauptet der Verfasser, dass Glykosurie bei bestimmten Untersuchungsverhältnissen durch Wirkung des Natriumseleniats bei Kaninchen eintritt.

Ich habe aber darauf zu bemerken, dass die von Filippi gebrauchte Dosis, um die Erscheinung zu verursachen, ungemein kleiner war als die von mir gebrauchte (0,00125 g pro die). Bei solchen Bedingungen war eine chronische Vergiftung zu beobachten, und 5 oder 6 Tage danach erschien Zucker im Harn. War aber die Dosis stärker, so gab es keine Glykosurie, was, wie oben bemerkt, auch ich selbst behauptet habe. Es gibt also keinen Widerspruch zwischen Filippis und meinen Resultaten, da unsere Untersuchungsbedingungen verschieden waren. Da ich keine besonderen Untersuchungen mit sehr kleinen Dosen von Natriumseleniat ausgeführt habe, kann ich nicht behaupten, welcher Natur die von Filippi erwähnte Glykosurie ist.

Literatur.

1. L. Pollak, Zur Classification der Glykosurien. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 61. — Ueber renale Glykosurien. Ebenda. Bd. 64.
2. Trambusti und Nesti, Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Phloridzindiabetes. Zieglers Beitr. 1893. Bd. 14. — Siehe auch G. Fichera, Sulla distribuzione del glucogeno in varie specie di glucosuria sperimentale. Arch. di fisiologia. 1904. Vol. I.
3. E. Frank, Ueber experimentelle und klinische Glykosurien renalen Ursprungs. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 72.
4. C. Jacoby, Ueber künstlichen Nierendiabetes. Ebenda. Bd. 35.
5. R. Lépine, Le diabète sucré. Paris, F. Alcan. Ed. 1909. p. 291—294. — Von Lépine, der sich sehr viel mit der renalen und nicht renalen Glykosurie beschäftigt hat, siehe in bezug auf meine Untersuchungen auch noch: Sur la



question du diabète rénal (Festschrift für Ewald, 1905); Les Glycosuries toxiques. Arch. de méd. expérim. et d'Anat. pathol. 1903. T. XV. (In dieser Arbeit ist die Hauptliteratur über die renalen Glykosurien bis 1903 kurz zusammengestellt.) — Lépine et Boulud, Sur l'absence d'hyperglycémie dans la glycosurie uranique. Revue de méd. 1904. — R. Lépine, Nécessité d'admettre l'intervention d'un élément rénal dans le diabète. Ebenda. 1895.

6. J. de Meyer, Recherches sur le diabète pancréatique. Arch. intern. de physiol. Vol. 7. p. 353 et 121—180.
7. J. Bang, Der Blutzucker. Wiesbaden 1912.
8. v. Liefmann und Stern, Ueber Glykämie und Glykosurie. Biochem. Zeitschr. 1906. Bd. 1.
9. G. Wilenko, Zur Wirkung intravenöser Einspritzungen von concentrierten Salz- und Zuckerlösungen. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1911. Bd. 66.
10. C. Bock und J. A. Hoffmann, Experimentalstudien über Diabetes. Berlin 1874. H. E. Oliven.
11. E. Külz, Salzglykosurie. Eckhardts Beitr. z. Physiol. 1872.
12. Underhill and Closson, The mechanism of salt glycosuria. Amer. journ. of physiol. Vol. XV.
13. P. F. Richter, Zur Frage des Nierendiabetes. Deutsche med. Wochenschr. 1899. Bd. 25. — Derselbe, Kritisches und Experimentelles über die Beziehungen zwischen Nieren und Glykosurie. Zeitschr. f. klin. Med. 1900.
14. R. Fleckseder, Ueber Hydrops und Glykosurie bei Uranvergiftung. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1906. Bd. 56.
15. Schleyer und Hedinger, Experimentelle Studien über toxische Nephritis. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1907. Bd. 90. — Schleyer-Hedinger und Takayasu, Ueber nephritisches Oedem. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1907. Bd. 91. — Schleyer und Takayasu, Untersuchungen über die Function kranker Nieren. Ebenda. 1909. Bd. 98.
16. Leconte, Citiert von Lépine (s. Nr. 5) und von Frank (Nr. 3).
17. Chittenden, Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Uransalze. Zeitschr. f. Biol. 1889. Bd. 25.
18. O. Loewi, Arzneimittel und Gifte in ihrem Einfluss auf den Stoffwechsel. Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels von v. Noorden. 1907.
19. V. Kossa, Chromsäurediabetes. Pflügers Arch. 1902. Bd. 88.
20. A. de Musset, Untersuchungen über Intoxicationsnephritis (Aloin-Oxalsäure). Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 19. S. 310. — Siehe auch Brandenburg, Dissert. Berlin 1893. — Vgl. weiter Neuberger, Ueber Kalkablagerungen in den Nieren. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 27. S. 39.
21. H. Meyer, Ueber Aloe. Ebenda. Bd. 28. S. 186. — E. Meyer und Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie. Wien 1910. Urban und Schwarzenberg.
22. M. Berrar, Die Wirkung des Aloins auf den Stoffwechsel. Ein Beitrag zur Physiologie der künstlichen Gicht und des künstlichen Fiebers. Biochem. Zeitschr. 1913. Bd. 49.
23. R. Luzzatto, Ein Fall von Pentosurie mit Ausscheidung von optisch activer Arabinose. Hofmeisters Beiträge zur chem. Phys. u. Path. 1904. Bd. 6.
24. V. Brutti, Intorno alla tossicità dei sali di Tellurio e sulla glicosuria da essi prodotta. Rivista Veneta di Scienze Mediche. 1909.
25. R. Luzzatto, Influenza dei Lipoidi e del Siero sull' Emolisi da Tellurito Sodico. Arch. di Fisiologia. 1910. Vol. VIII.
26. Reynoso, cit. von R. Lépine (s. Nr. 5.).
27. Rosenbach, ebenda.
28. Bouchard, ebenda.
29. v. Schröder, Inaug.-Diss. Würzburg 1893.

30. Kissel, Ueber den Glykogenumsatz in der Kaninchenleber. Inaug.-Diss. Würzburg 1894.
31. Koch, Inaug.-Diss. Würzburg 1895.
32. Gros, Inaug.-Diss. Würzburg 1895.
33. Velo e Picchini, Sugli avvelenamenti per sublimato corrosivo con due interventi chirurgici sui Reni. Rivista Veneta di Scienze Mediche. 1912.
34. C. Neuberg, Berichte der Deutschen chemischen Gesellschaft. Bd. 35. S. 967.
35. Cremer, Zeitschr. f. Biologie. 1892. Bd. 29. — Siehe auch Cremer, Physiologie des Glykogens. Ergebnisse der Physiologie. 1902. — Hofmeister, Ueber Resorption und Assimilisation der Nährstoffe. 5. Mitteilung. — Derselbe, Ueber Assimilationsgrenze der Zuckerarten. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1889. Bd. 25.
36. Bottazzi e Onorato, Sulla funzione dei reni sperimentalmente alterati. Arch. di fisiologia. 1904. Vol. 1°.
37. G. Galeotti, Sulla secrezione renale nelle nefriti sperimentali. Clinica Moderna. 1901. Vol. VII. — Derselbe, Ueber die Arbeit, welche die Nieren leisten, um den osmotischen Druck des Blutes auszugleichen. Arch. f. Phys. (Phys. Abtlg.). 1902.
38. T. Suzucki, Zur Morphologie der Nierensecretion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Jena 1912. G. Fischer.
39. K. Spiro u. Vogt, Ergebnisse der Physiologie. I. 1902. — Vgl. noch Hellin u. Spiro, Ueber Diurese. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 38. S. 368.
40. Ellinger u. Seelig, Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 2201.
41. M. Nishi, Ueber die Rückresorption des Zuckers in der Niere. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 62.
42. Frey
43. Hans Meyer
44. Grünwald
45. Hirokova

(42–45:) cit. von v. Führt, Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie. Leipzig 1912. Bd. I. F. C. W. Vogel.
46. P. Ehrlich, Ueber die Beziehungen von chemischer Constitution, Verteilung und pharmakologischer Wirkung. Festschrift f. Leyden. 1898.
47. S. Gabriel, Berichte der Deutschen chem. Gesellsch. Bd. XXI. S. 1049 u. 2664.
48. A. v. Konschegg, Ueber die Zuckerdichtigkeit der Nieren nach wiederholten Adrenalininjectionen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 70.
49. E. Frank u. S. Isaac, Beiträge zur Theorie experimenteller Diabetesformen. Ebenda. Bd. 64.
50. N. Rose, Der Blutzuckergehalt der Kaninchen. Ebenda. Bd. 50.
51. E. Weinland, Ueber das Auftreten von Invertin im Blut. Zeitschr. f. Biol. 1905. Bd. 47.
52. E. Abderhalden u. G. Kapfberger, Serologische Studien mit Hilfe der optischen Methode. XI. Mitt. — Dieselben, Parenterale Zufuhr von Kohlehydraten. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1910. Bd. 69.
53. O. Modica, Azione del Selenio sul ricambio materiale. Annali di Chimica e Farmacologia. 1897.



IV.

Aus dem Laboratorium für allgemeine und experimentelle Pathologie an der Kaiserl. Militär-Medicinischen Akademie zu St. Petersburg.

Die Beziehungen zwischen Schild- und Keimdrüsen in Verbindung mit deren Einfluss auf den Stoffwechsel.[1])

Von

Prof. **W. G. Korentschewsky.**

Ein Zusammenhang in der Tätigkeit der Schild- und Keimdrüsen wird schon seit verhältnismässig langer Zeit angenommen. Zugunsten solch einer Wechselwirkung können folgende, z. T. allerdings noch widersprechende oder experimentell noch nicht sichergestellte Tatsachen angeführt werden.

1. Nach Tandler und Gross (1) soll Castration eine ausgesprochene Schilddrüsenatrophie hervorrufen. So fanden sie bei Autopsien von Castraten das Gewicht der Schilddrüse um 13 g herum, statt der normalen 45,8 g. In Einklang damit konnte Falta (2) in Fällen von Eunuchoidismus stets eine ausgesprochene Verkleinerung der Schilddrüse feststellen: „jedenfalls, sagt dieser Autor, trifft man stets die Angaben dass die Schilddrüse nicht durchzufühlen war, an (S. 335)."

Cecca (3) und Blair Bell (4) beobachteten eine reichlichere Colloidansammlung (Bell auch Basophilie desselben) nach Entfernung der Eierstöcke; doch während Cecca daraus den Schluss einer Hyperfunction der Schilddrüse zieht, bestreitet Bell vollständig diese Meinung und glaubt nur eine Veränderung der Schilddrüsentätigkeit überhaupt annehmen zu können. Noch verwickelter wird diese Frage durch die Beobachtung von Parhon und Goldstein, die bei einer Kranken mit mehrfachen tuberculösen Affectionen nach Castration eine etwas vergrösserte Schilddrüse fanden.

2. Nach Thyreoidektomie wird bei jungen Individuen eine Atrophie der Keimdrüsen beobachtet. Bei Erwachsenen wird ein merkbarer Einfluss in diesem Sinne nur bei langandauerndem Ausfall der Schilddrüsenfunction gefunden (v. Eiselsberg, Falta). Langhans stellte in 2 derartigen Fällen eine cystische Entartung der Eierstöcke fest. Hoffmeister fand nach Entfernung der Schilddrüse bei Tieren ebenfalls eine kleincystische Degeneration der Eierstöcke. Die Menstrualblutungen treten unregelmässig auf: bald bleiben sie ganz aus, bald werden sie äusserst profus und andauernd. Meist verschwindet die Libido sexualis. Eine interessante Beobachtung machte Halsted (10): Experimentell bestätigte er das bekannte klinische Factum, dass bei Ausfall oder Abschwächung der Schilddrüsenfunction die Conception, Schwangerschaft

1) Vorgetragen in der zweiten Section des XVII. Internationalen medicinischen Congresses zu London.



und Geburt dennoch möglich sind. Halsted bemerkte dabei, dass die Schilddrüse bei Jungen einer thyreoidektomierten Hündin compensatorisch vergrössert erschien (etwa 20mal). Augenscheinlich ersetzte die Schilddrüse der Frucht die ausgefallene Drüsenfunction der Mutter.

3. Wie nach Castration, so auch nach Thyreoidektomie kommt es zu einer Hypertrophie der Zirbeldrüse (Ponfick, Boyce und Beedles, Tizzoni und Centanni, Gley, Thaon u. a.). Sehr wenige Autoren bestreiten diese Tatsache. Die wichtigsten Einwände werden von Falta gemacht (l. c. S. 97): in hypertrophischen Zirbeldrüsen bestehen die Veränderungen in chronischer Entzündung, Colloidansammlung und -entartung der Zellen. Das alles entspricht, seiner Meinung nach, nicht einer Hyperfunction der Zirbeldrüse und zwingt zur grossen Vorsicht bezüglich der allgemein erkannten Theorie über den Ersatz der ausgefallenen Schilddrüsenfunctionen durch die Zirbeldrüse.

Man kann Falta, wie auch Bl. Bell (l. c.) darin beistimmen, dass die Colloidansammlung an sich noch keine Hyperfunction einer Drüse beweist. Aber man darf auch nicht vergessen, dass gerade bei thyreoidektomierten Tieren das anatomische Bild einiger Zirbeldrüsenelemente ganz besonders an die Schilddrüse erinnert. Schon allein aus diesem Grunde erscheint es mir schwierig, den intimsten Zusammenhang in der Tätigkeit dieser beiden Drüsen zu bestreiten. Die unveröffentlichten und nicht näher bekannten Versuche Faltas, auf die er sich beruft und in denen er, im Gegensatz zu anderen Gelehrten, bei erwachsenen thyreoidektomierten Tieren (wie viele Tiere?) keine Hypertrophie der Zirbeldrüse fand, lassen sich auch keiner Kritik unterziehen.

Als hervorstechendstes Moment bei der Hypertrophie der Zirbeldrüse nach Castration muss man die Vermehrung der eosinophilen Zellen bezeichnen (Fichera, Cimoroni, Parhon und Goldstein u. a.).

In jedem Falle ist es für uns von Wichtigkeit, dass die Entfernung der Schild- wie auch der Keimdrüsen Veränderungen in der Zirbeldrüse, die als compensatorische Hypertrophie gedeutet werden können, nach sich zieht.

4. Iscovesco (5) untersuchte die excitierenden Eigenschaften der Lipoide an verschiedenen Organen und teilt die ersteren in zwei grosse Gruppen: die homostimulierenden, zu welchen die Lipoide der Keimdrüsen gehören, und die heterostimulierenden, wie z. B. jene der Schilddrüse; letztere rufen nach Einverleibung in einen Organismus unter anderem auch eine Hypertrophie der Nebennieren und der Keimdrüsen hervor.

5. Alle krankhaften Zustände, die wenigstens in der ersten Zeit ihres Verlaufes für eine Hyperfunction der Schilddrüse sprechen, weisen ebenfalls eine merkwürdige Abhängigkeit vom Geschlechtsapparat auf.

Doch ist es bei Beurteilung der Frage über die Art der Störung in der Schilddrüsensecretion bei einigen Erkrankungen derselben sehr schwierig zu entscheiden, ob wir es mit einer Hyper-, Dys- oder Hypofunction zu tun haben. Die Basedowsche Krankheit gehört gerade zu derartigen Störungen dieses Organes mit innerer Secretion. Gegenwärtig zweifelt wohl kaum jemand daran, dass in den Anfangsstadien dieser Krankheit unbedingt eine Hypersecretion der Schilddrüse angenommen werden muss.



Der weitere Verlauf zwingt dagegen zur Annahme, dass es sich eher um eine schwere Dysfunction derselben handelt [Bircher (6), Mannaberg (7), Weljaminoff (8) u. a.]. Solch eine Ansicht wird besonders durch die weiter mitzuteilenden Versuche von Lampé und Papusolu mit der Abderhaldenschen Reaction bei Basedowkranken gestützt. An dieser Stelle will ich noch auf den engen Zusammenhang zwischen Erkrankungen der Schild- und Keimdrüsen in vielen Fällen hinweisen.

In dieser Beziehung verdienen besondere Beachtung folgende Beobachtungen von Weljaminoff, die hauptsächlich an eigenem Krankenmaterial gemacht wurden. Es zeigte sich, dass $^2/_3$ aller Thyreotoxikosen entweder zur Zeit der Geschlechtsreife oder nach deren Vollendung auftritt. $^1/_5$ fällt auf das vierte Decennium, wo noch Beziehungen zum Geschlechtsleben bestehen.

Die überaus grosse Häufigkeit der Schilddrüsenvergrösserung zur Zeit der Geschlechtsreife ist schon längst verzeichnet worden und wird auch gegenwärtig von verschiedener Seite bestätigt (Marthe, Müller, Vermorel, Redlich u. a.).

Weiterhin wurde festgestellt, dass (im nördlichen Russland) bei basedowkranken Mädchen im Vergleiche zu gesunden die Menses um etwa 2 Jahre früher auftreten. Dieses Factum, wie auch die vorherigen, kann in dem Sinne gedeutet werden, dass die vorzeitige Geschlechtsreife oder der Zustand verstärkter Tätigkeit der Keimdrüsen eine Hyperfunction der Schilddrüse hervorgerufen hatte oder wenigstens mit der Schilddrüsenvergrösserung in engem Zusammenhange stand.

Weljaminoff beobachtete noch bei Frauen mit Eintritt der Klimax eine besondere Art von Dysthyreose, die ihren Symptomen nach einer Hypothyreose sehr ähnlich war.

Grimsdale (11) und F. Blocq (14) fanden eine ausserordentlich günstige Beeinflussung der Basedowkrankheit durch Salpingo-Oophorektomie. Wichtige Beobachtungen derselben Art konnte Mannaberg (7) an 10 Basedowkranken machen. Von demselben Gedanken einer intimen Beziehung der Eierstöcke zur Schilddrüse ausgehend, entschloss sich dieser Autor zu dem Versuche, in den von ihm beobachteten Fällen die Röntgenbestrahlung zur Dämpfung der Keimdrüsentätigkeit heranzuziehen: das Resultat war eine ausgesprochene Besserung des Zustandes der Kranken. Das Gewicht nahm in allen Fällen von 2,3 bis 21 pCt., durchschnittlich um 11 pCt. zu. Der Exophthalmus verringerte sich mehr oder weniger in der Hälfte aller Fälle. Die Pulszahl ging zurück, z. B. bei einer Kranken von 168 auf 88 pro Minute. Die Durchfälle hörten auf und subjectiv fühlten sich alle Kranken bedeutend gebessert. Wurde aber nach erzielter Besserung noch die Röntgenbestrahlung der Schilddrüse hinzugesetzt, trat eine jähe Verschlechterung der Leiden ein.

Mannaberg spricht die sehr plausible Vermutung aus, dass sich in den Eierstöcken besondere stimulierende Stoffe bilden, die die Tätigkeit der Schilddrüse im Sinne einer Dys-Hyperfunction beeinflussen und somit die Basedowkrankheit hervorrufen.

Lampé und Papusolu (14) stellten auf Grund der Abderhaldenschen Reaction den Zusammenhang zwischen der Schilddrüsen- und



Eierstocksaffection (wie auch der Thymus) bei der Basedowkrankheit fest. Wie bekannt, hat Abderhalden gefunden, dass pathologische Organe anormale Producte ins Blut abgeben, indem diese dem Organismus fremden Stoffe die Bildung specifischer Fermente bedingen, bzw. das Blutserum solcher Kranken die Eiweissstoffe des betreffenden kranken Organes spalten soll. In 25 von Lampé und Papusolu untersuchten Fällen spaltete das Serum Basedowkranker das Schilddrüseneiweiss von ebenfalls Basedowkranken und in der Mehrzahl der Fälle das Eiweiss der Thymus und der Eierstöcke; viel seltener und schwächer wurde das Eiweiss normaler Schilddrüsen verdaut, mit allen anderen Organen ergab die Reaction stets ein negatives Resultat.

Diese wertvollen Ergebnisse lassen folgende Schlüsse ziehen: 1) die Basedowkrankheit wird nicht nur durch Störungen in der Schilddrüsentätigkeit, sondern auch durch jene der Eierstöcke und des Thymus hervorgerufen; 2) die Störungen in der Schilddrüsenfunction bei der Basedowkrankheit bestehen hauptsächlich in der Bildung anormaler Secrete, da die Reaction einen starken und stets constanten Ausschlag nur mit Schilddrüseneiweiss Basedowkranker gab, d. h. wir haben es bei der Basedowkrankheit hauptsächlich mit einer Dysfunction der Schilddrüse und nicht mit einer Hyperfunction zu tun.

Baruch (13) besteht auf Grund seiner Beobachtungen an castrierten Frauen ebenfalls auf dem Synergismus der Schild- und Keimdrüsen. Er konnte klinisch nach Castration stets eine Atrophie der Schilddrüse und, als Folge derselben, Symptome eines „myxoedème fruste d'Hertoghe“ verzeichnen: Kalte, cyanotische Extremitäten; rheumatoide Schmerzen und Krachen in den Gelenken, oft in Verbindung mit Oedemen; Schlaflosigkeit; Frostgefühl; Gedächtnisschwäche; depressive Gemütszustände, die sich bis zur Melancholie steigerten; allgemeine Schwäche, die zu Bettlägerigkeit führte. Ein Fall des Autors legt beredtes Zeugnis für seine Ausführungen ab: nach Castration (wegen einer Salpingo metritis) traten all die obengenannten Erscheinungen auf; sie gaben einer Kur mit Eierstockpräparaten nicht nach. Die Behandlung ausschliesslich mit Schilddrüsenextract brachte auch keinen Nutzen. Dagegen führte die combinierte Behandlung mit Eierstock-(Corpus luteum)Schilddrüsenpräparaten zu einer schnellen, ausgesprochenen und dauernden Besserung — doch unter der Bedingung ständigen Gebrauches der genannten Präparate. Auf Grund solcher Beobachtungen glaubt Baruch im Thyreoidin einen Activator für die Hormone der Keimdrüsen sehen zu dürfen.

6. Die synergische Tätigkeit der Keim- und Schilddrüsen kommt auch hinsichtlich des Kalk- und Phosphorstoffwechsels im Organismus zum Ausdruck. Falta, Bolaffio und Tedesca, Curatulo und Tarulli, Neumann und Vas, Pinzani, Mathes stellten in ihren Versuchen eine verringerte Ausscheidung aus dem Organismus von Ca und P nach Castration, wie auch nach Thyreoidektomie fest. Im Gegensatz hierzu verstärkt eine erhöhte Tätigkeit dieser Drüsen die Kalk- und Phosphorausscheidung. Man muss aber zufügen, dass nicht alle Autoren gleicher Meinung sind von dem Einfluss dieser Drüsen auf den P- und Ca-Stoffwechsel (Parhon, Papinian und Goldstein, Schulz und Falk).

7. Man muss annehmen, dass die Schild- und Keimdrüsen auch auf den allgemeinen Stoffwechsel synergisch einwirken. Dafür würde auf Grund literarischer Angaben die so häufig nach Thyreoidektomie wie Castration beobachtete Fettsucht sprechen. Directe entscheidende Untersuchungen über den Stoffwechsel sind bis jetzt nur wenige ausgeführt worden, die widersprechenden Resultate derselben erlauben aber keinerlei bindende Schlüsse.

Die Gegenüberstellung und Durchsicht all der oben angeführten Angaben spricht für das unbedingte Vorhandensein eines Zusammenhanges zwischen der Schild- und Keimdrüse. Doch bleibt die Frage offen, welcher Art dieser Zusammenhang sei.

Falta, Eppinger und Rudinger, mit ihnen auch die Mehrzahl anderer Autoren betrachten die zwei Organe mit innerer Secretion als Antagonisten. Die Wiener Schule begründet ihre Ansicht durch den oben citierten Fall der Schilddrüsenvergrösserung von Parhon und Goldstein, wie durch die von Cecca beobachtete Colloidansammlung in der Schilddrüse nach Castration. Doch habe ich schon darauf hingewiesen, dass der einzelne Fall von Parhon und Goldstein eine Combination mehrerer Erkrankungen darstellt, während die Colloidansammlung in der Schilddrüse an sich noch lange nicht für eine Verstärkung der Function spricht (man denke nur an den endemischen Kropf). Ebensowenig Beachtung als weiterer Beweisgrund verdient der Hinweis auf die Keimdrüsenatrophie bei Kranken, die an weit vorgeschrittenen schweren Basedowformen zugrunde gingen: die Mehrzahl der Gelehrten ist heutzutage darin einig, dass in diesem Stadium der Basedowkrankheit eine schwere Dysfunction der Schilddrüse, weniger eine Hyperfunction derselben vorliegt.

Weiterhin, wenn die Keimdrüsen die Schilddrüsenfunction unterdrücken sollten und umgekehrt, so bliebe z. B. folgende Tatsache unerklärt, dass die Entfernung der Keimdrüsen und somit die Vernichtung ihres hemmenden Einflusses auf die Schilddrüse zur Fettsucht, d. h. zur Verzögerung des Stoffwechsels führt. In diesem Falle müsste sich die Schilddrüsentätigkeit verstärken, der Stoffwechsel intensiver werden und, als Folge davon, eine Abmagerung statt der Fettsucht zutage treten.

Wie soll man die Fettsucht auch nach Thyreoidektomie erklären? Wie die genauen Beobachtungen Tandlers und Gross' deuten, die eine Schilddrüsenatrophie bei Castration und Keimdrüsenatrophie, wie deren Functionsausfall bei Menschen und Tieren nach Schilddrüsenverlust oder bei Myxödemkranken fanden? Wie endlich lassen sich die Beobachtungen (siehe weiter oben Weljaminoff u. a.), die neben einer Verstärkung der Keimdrüsenfunction auch eine solche der Schilddrüsentätigkeit feststellten, erklären?

Warum besserten sich bei Reduction der Keimdrüsentätigkeit in den Fällen Mannabergs und Grimsdales jene Symptome der Basedowkrankheit, die gerade für eine Hyperfunction der Schilddrüse sprachen? Weshalb wirken die Schild- und Keimdrüsen in einem und demselben Sinne auf die Zirbeldrüse, den P- und Ca-Stoffwechsel und, wie wir weiter unten sehen werden, auf den Eiweissstoffwechsel ein?

Es scheint mir auf Grund all dieser Tasachen eine andere Theorie den Vorzug zu verdienen, die einen gegenseitig anregenden Einfluss dieser beiden Drüsen mit innerer Secretion annimmt und deren Hormone als synergisch wirkend anerkennt. Doch ist es zweifellos, dass ein endgültiges Urteil erst auf weiteren und zwar methodisch ganz exakten Versuchen begründet werden kann.

Dieser Frage über die Wechselwirkung der Schild- und Keimdrüsen nachgehend, erblickte ich die erste Aufgabe in der Feststellung des Einflusses von Keimdrüsenentfernung auf den Bau der Schilddrüse. Die Versuche, die zu diesem Zwecke in meinem Laboratorium angestellt wurden, sind noch nicht abgeschlossen. Dennoch geht aus den Untersuchungen von Dr. Mershejewsky an 50 Tieren so viel hervor, dass bei kastrierten Stieren und Hengsten das mittlere Schilddrüsengewicht etwa die $^1/_2$—$^2/_3$ jenes normaler Tiere ausmacht, wodurch die Angaben Tandlers und Gross' über castrierte Menschen, wie die Beobachtungen Faltas an Eunuchoiden vollständig bestätigt werden.

Als Kernfrage für das Verständnis der Bedeutung der Keimdrüsen in der allgemeinen Oekonomie des Organismus erscheint das Factum ihres Einflusses auf den Stoffwechsel. Ein derartiger Einfluss wurde schon längst auf Grund von Beobachtungen von sehr häufig bei Castraten auftretender Fettsucht angenommen. Was die direct hierher gehörenden Experimente anbetrifft, so erscheinen dieselben der Zahl nach ungenügend, der Methodik nach oft wenig exakt und deswegen widersprechend.

So bestreitet Lüthje (15) auf Grund seiner Versuche an einer castrierten Hündin und einem castrierten Hunde den Einfluss der Keimdrüsen auf den Stoffwechsel. Doch müssen gegen diese Arbeit sehr ernste Einwände gemacht werden: 1. als Controlle dienten ihm zwei andere Tiere, wenn auch von demselben Wurfe, so doch individuell von den Versuchstieren verschiedene; dagegen erhellt aus den Versuchen des Autors selbst die grosse Bedeutung der Individualität für den Stoffwechsel; 2. die Tiere Lüthjes befanden sich im Wachstum und frassen sehr ungleichmässig wegen Apppetitmangels nach der Castration.

Diese Versuchsfehler nehmen den Angaben Lüthjes jede Beweiskraft.

Curatulo u. Tarulli (16), Pächtner (17), Loewy u. Richter (18, 19) beobachteten nach Castration Verminderung des Stoffwechsels. Letztere Autoren fanden bei einer Hündin und einem Hunde den Stoffwechsel um 10—20 pCt. vermindert, indem dieser Zustand mehr als zwei Jahre anhielt. Poppel (20) beobachtete bei fünf Kaninchenweibchen Schwankungen des Gaswechsels im Sinne einer Zu-, wie auch Abnahme. Während die Versuche Loewys und Richters methodisch exakt anerkannt werden müssen, trifft das aber bei Poppel nicht zu. Die Kaninchenweibchen befanden sich in der Periode der Lactation und die Mengen des verzehrten Futters schwankten deshalb je nach dem Appetit in weitem Masse. Wasser bekamen die Tiere ad libitum. Auch wurde die wechselnde Menge der aufgenommenen Kohlehydrate und Fette nicht berechnet, während doch ihre Bedeutung für die Intensität und den Charakter des Stoffwechsels zweifellos sehr gross ist.



Zuntz (21) beobachtete an vier castrierten Frauen keinerlei Veränderungen im Stoffwechsel oder nur geringe Verminderung im Vergleich mit den Durchschnittszahlen anderer Menschen.

Die Angaben über den Einfluss der Castration auf den Stickstoffwechsel sind ebenfalls sehr widersprechend, welch letzterer Umstand in ähnlichen Versuchsfehlern wie jene von Lüthje und Poppel eine genügende Erklärung findet. Ausserdem kommt in den übrigen Fällen die zu kurze Beobachtungszeit nach der Kastration in Betracht [Schulz und Falck (22), Neumann und Vas (23)].

Lüthje, Mossé und Oulié (24), Curatulo und Tarulli (16), Schulz und Falk fanden keinerlei merkliche Veränderungen im Eiweisszerfall nach Kastration.

Repreff (25), Poppel (20), Neumann und Vas stellten eine geringe oder mässige Erhöhung des Stickstoffwechsels fest, wogegen Pinzani (29), Pelikan (27), Kostjurin (28) eine entsprechende Verminderung fanden.

Die Unbestimmtheit der bisherigen Versuchsergebnisse forderte zu neuen Untersuchungen, die an dem von mir geleiteten Laboratorium ausgeführt wurden, auf. In dieser Richtung wurden von Shebuneff, Kusnezoff und Schneider an fünf Hunden und vier Kaninchen Experimente von der Dauer von 170—230 Tagen post Castrationem angestellt. Wie in diesen Versuchen, so auch in den später zu erwähnenden anderer meiner Mitarbeiter bestand die Untersuchungsmethodik des Gas- und Stickstoffwechsels kurz in Folgendem:

Das zum Versuche bestimmte Tier wurde durch andauernd gleichmässige Fütterung in den Zustand eines stabilen Gteichgewichtes versetzt. Sollte der Stoffwechsel am hungernden Tiere untersucht werden, so wurde dasselbe einer vollen Hungerkur unterworfen. Vom vierten Hungertage angefangen, wurde im Laufe von zwei bis drei Tagen nacheinander beim betreffenden Tiere der Stoffwechsel bestimmt. Dann wurde das Tier wieder aufgefüttert. Die gewonnenen Werte dienten des weiteren als normaler Massstab beim Vergleiche mit den Stoffwechselwerten, welche auf dieselbe Weise nach verschiedenen pathologischen Eingriffen erhalten wurden.

Alle Hunde bekamen im Laufe der ganzen Versuchszeit stets dieselben, für jedes Tier genau bestimmten Mengen Pferdefleisch und -fett. Die mehrfach wiederholten Analysen des Fleisches und Fettes ergaben stets nur geringe Schwankungen im Stickstoffgehalt dieses Nahrungsmittels. Ausser den Stickstoffbestimmungen der einzuführenden Nahrung wurde auch der Stickstoff des Harnes und auch jener der Excremente untersucht. Die Stickstoffmenge in den Excrementen pro 24 Stunden schwankte bei den Hunden ebenfalls in sehr geringen Mengen und betrug etwa 0,3—0,4 g. Da die geringen Stickstoffschwankungen der stets gleichen Nahrungsmenge wie auch der Excremente in keiner Hinsicht das Urteil über den Stickstoffwechsel auf Grund der grossen Stickstoffausschläge des Harns beeinflussten, beschränke ich mich in den weiteren Tabellen nur auf die Zahlen des Stickstoffes im Harn. Getrennt davon sollen aber nach jeder grossen Versuchsreihe die Durchschnittswerte für den



gesamten Stickstoffwechsel, d. h. die Differenzen zwischen dem mit der Nahrung eingeführten und dem durch Urin und Excremente ausgeschiedenen Stickstoff, angegeben werden.

Ebenso wie bei den Stoffwechseluntersuchungen an Hungertieren wurden auch bei genährten Tieren vor jeglichem pathologischen Eingriffe die Normalwerte für den Stoffwechsel an demselben Tiere (meist im Laufe von drei Tagen) festgestellt. Alle Versuche an Kaninchen wurden an hungernden Tieren ausgeführt. Der Stickstoff wurde nach Kjehldal für 24 Stunden bestimmt. Vor Beginn des Versuches wie auch nach dessen Schluss wurde die Harnblase katheterisiert und danach mit warmer physiologischer NaCl-Lösung ausgewaschen (um event. Urinreste, die an der Blasenwand haften bleiben könnten, zu entfernen).

Der Gaswechsel wurde nach der Methode von Prof. W. W. Paschutin untersucht. Die Tiere verblieben in dem Apparate für Gaswechseluntersuchungen 23 Stunden. Im Laufe der 24. Stunde wurde die Reinigung des Apparates, das Aufwiegen und das Auswechseln der H_2SO_4- und KHO-Behälter, die Temperaturmessung und, wenn nötig, die Fütterung der Hunde, event. die Katheterisation vorgenommen. Der grösseren Genauigkeit halber wurden die Kaninchen zusammen mit dem hermetisch für diese Zeit verschlossenen Apparat auf einer grossen chemischen Wage (Präcision bei 0,03 g) aufgewogen. Auf derselben Wage wurde auch das Gewicht der obengenannten Behälter zum Auffangen der Kohlensäure und des Wassers bestimmt.

Alle Operationen wurden aseptisch ausgeführt, die Wunde mit Jodcollodium bestrichen. Wenn der Hund die Wunde nicht mit der Pfote aufkratzte, was sehr selten geschah, wurde stets prima intentio erzielt.

Nach diesen methodologischen Auseinandersetzungen gehe ich zu den Versuchsergebnissen der in meinem Laboratorium über den Einfluss der Castration auf erwachsene Tiere angestellten Untersuchungen über. Die Resultate habe ich in folgenden drei Tabellen I, II und III zusammengestellt.

Tabelle I.

Der Einfluss der Castration auf den Stoffwechsel bei Hunden (Hungerregime).

Nummer der Hunde	Geschlecht	An welchem Tage nach d. Operation begann der Versuch	Zu- und Abnahme in pCt. (pro Kilo) im Vergleiche mit Normalwerten: N	H_2O	CO_2	O_2	Durchschnittsgewicht	
1	m	8	— 27,7	— 1,3	— 2,8	+ 0,1	+ 9,6	Einfluss der Castration nach 4—16 Tagen
2	m	8	— 11,9	+ 23,6	+ 40,1	+ 36,8	— 1,2	
3	w	16	— 19,8	— 6,2	— 2,3	— 8,3	+ 11,8	
Durchschnittswerte:			**— 19,8**	**+ 5,4**	**+ 11,7**	**+ 9,5**	**+ 6,7**	
1	m	68	— 42,4	— 22,1	— 3,5	— 3,2	+ 24,6	Einfluss der Castration nach 68—137 Tagen
2	m	68	— 46,5	+ 8,4	+ 12,8	+ 13,0	+ 12,1	
3	w	137	— 9,5	+ 50,8	+ 14,9	+ 30,9	+ 15,9	
Durchschnittswerte:			**— 32,8**	**+ 12,4**	**+ 8,1**	**+ 13,6**	**+ 17,5**	
1	m	171	— 26,2	+ 19,5	— 2,9	— 0,8	+ 15,1	Einfluss der Castration nach 171—231 Tagen
2	m	171	— 29,8	+ 29,4	— 3,1	+ 2,3	+ 12,6	
3	w	231	— 75,9	+ 11,4	— 14,5	— 14,1	+ 22,5	
Durchschnittswerte:			**— 44**	**+ 20,1**	**— 6,8**	**— 4,2**	**+ 16,7**	



Tabelle II.

Der Einfluss der Castration auf den Stoffwechsel bei Hunden (bei Ernährung).

Nummer der Hunde	Geschlecht	An welchem Tage nach d. Operation begann der Versuch	Zu- und Abnahme in pCt. (pro Kilo) im Vergleiche mit Normalwerten N	H_2O	CO_2	O_2	Durchschnittsgewicht	
1	m	5	— 2,8	— 23,1	— 0,9	— 16,0	+ 3,7	Einfluss der Castration nach 3—5 Tagen
2	m	5	+ 0,3	+ 2,9	+ 6,4	+ 8,8	— 1,8	
3	m	3	— 11,2	— 6,1	— 1,8	— 1,0	+ 4,1	
Durchschnittswerte:			**— 4,6**	**— 8,7**	**+ 1,2**	**— 2,7**	**+ 2,0**	
1	m	53	— 32,1	— 40,9	— 20,1	— 25,6	+ 21,1	Einfluss der Castration nach 53—72 Tagen
2	m	53	— 19,4	+ 7,8	— 3,8	+ 3,3	+ 10,0	
3g	m	72	— 15,3	— 30,6	— 18,6	— 21,3	+ 22,3	
9	m	55	— 28,8	— 25,1	— 25,2	— 24,1	+ 26,2	
Durchschnittswerte:			**— 23,6**	**— 22,2**	**— 16,9**	**— 16,9**	**+ 19,9**	
3g	m	98	**— 15,0**	**— 32,7**	**— 42,0**	**— 44,0**	**+ 28,8**	Einfluss der Castration nach 98—228 Tagen
3g	m	149	— 9,1	— 12,7	— 26,9	— 22,9	+ 25,9	
9	m	228	— 16,1	+ 18,5	— 18,2	— 14,7	+ 49,8	
Durchschnittswerte:			**— 12,6**	**+ 2,9**	**— 22,6**	**— 18,8**	**+ 37,9**	

Tabelle III.

Der Einfluss der Castration auf den Stoffwechsel bei Kaninchen (Hungerregime).

Nummer d. Kaninchen	Geschlecht	An welchem Tage nach d. Operation begann der Versuch	Zu- und Abnahme in pCt. (pro Kilo) im Vergleiche mit Normalwerten N	H_2O	CO_2	O_2	Durchschnittsgewicht	
5	m	4	— 30,6	+ 54,1	+ 7,1	+ 9,6	+ 1,1	Einfluss der Castration nach 4—16 Tagen
7	m	4	— 17,3	— 2,5	— 6,0	— 4,3	— 2,1	
14	m	4	— 12,5	— 12,8	— 1,6	— 1,9	— 6,5	
20	m	16	— 7,3	+ 57,1	— 9,5	— 7,8	— 2,9	
Durchschnittswerte:			**— 16,9**	**+ 24**	**— 2,5**	**— 1,1**	**— 2,6**	
5	m	57	— 55,7	+ 109,0	+ 9,7	+ 11,4	+ 1,1	Einfluss der Castration nach 54—60 Tagen
7	m	61	— 41,5	+ 5,9	— 14,0	— 12,6	+ 6,0	
14	m	54	- 49,5	— 7,1	— 9,4	— 6,2	+ 2,4	
20	m	60	— 38,2	+ 55,4	— 39,5	— 37,7	— 0,3	
Durchschnittswerte:			**— 46,2**	**+ 40,8**	**— 13,3**	**— 11,3**	**+ 2,3**	
7	m	248	— 52,6	— 9,5	— 13,5	— 9,6	+ 24,8	Einfluss der Castration nach 248—264 Tagen
20	m	264	— 41,4	+ 26,3	— 5,1	+ 7,0	+ 30,9	
Durchschnittswerte·			**— 47,0**	**+ 8,4**	**— 9,3**	**— 1,3**	**+ 27,9**	

Bei Betrachtung dieser Tabellen tritt vor allen Dingen ein höchst bedeutungsvolles Factum klar zutage: unter dem Einflusse der Castration fällt der Eiweissabbau im Organismus sehr bedeutend. Meistens wird diese Erscheinung schon in der ersten Woche post castrationem beobachtet und die Minimalwerte werden scheinbar nach ungefähr zwei Monaten erreicht. Danach, was häufiger vorkommen mag, hebt sich der Eiweissverbrauch um weniges, wenngleich er hinter der Norm dauernd zurückbleibt (siehe die Veränderungen des Stickstoffwechsels in Tabelle I bei den Hunden Nr. 1 und 2, in Tabelle II bei den Hunden



Nr. 3 und 9). In den selteneren Fällen (siehe Tabelle I—III) wird ein fortgesetzter Abfall des Stickstoffwechsels, allerdings in unbedeutendem Masse, beobachtet. Nur bei einer Hündin, Nr. 3, (Hungerkur) konnte auch nach zwei und sogar drei bis vier Monaten keine merkliche Reduction des Eiweissverbrauches festgestellt werden; dafür trat derselbe aber in ausgedehntem Masse (um 75,9 pCt. im Vergleiche zu den Normalwerten beim Hungerregime) nach etwa sieben bis acht Monaten ein.

Weiterhin geht aus den erhaltenen Zahlen hervor, dass die **Oekonomie im Eiweissverbrauch zur Zeit des Hungerns viel ausgesprochener ist.** Man vergleiche z. B. in den Tabellen I und II die Stickstoffwechselwerte bei den Hunden Nr. 1 und 2, bei denen nach Bestimmung des Stoffwechsels während der Ernährung sogleich nachher der Stoffwechsel während des Hungerns untersucht wurde.

	Hungerregime		Ernährung		
	Hund 1	Hund 2	Hund 1	Hund 2	
N-Ausscheidung	— 27,7	— 11,9	— 2,8	+ 0,3	1. Woche p. Castrationem.
do.	— 42,4	— 46,5	— 32,1	— 19,4	9.—10. Woche p. Castrationem

Die Tatsache, dass während des Hungerns der Organismus viel behutsamer als bei der Ernährung sein Eiweiss verausgabt, gilt als Gesetz auch für normale Tiere. Ist aber der Eiweissverbrauch nach Castration während des Hungerns bedeutend stärker herabgesetzt, so muss man den wahrscheinlichen Grund hierzu in der Fettsucht der castrierten Tiere suchen. Wie bekannt, werden in Gegenwart von reichlichen Fettlagern im Organismus während des Hungerns von allen Nahrungvorräten vor allen Dingen die stickstofffreien Stoffe bzw. die Fette in Angriff genommen. Ist diese Vermutung richtig, so müssen wir in den Schwankungen des Gaswechsels eine Unterstützung für dieselbe finden.

Tatsächlich wächst nun nach Castration bei hungernden Hunden und Kaninchen (siehe Tabelle I und III) der Gaswechsel an, oder wenn er auch fällt, so geschieht das im Vergleiche zu der häufig enormen Reduction des Eiweissverbrauches in nur mässigen Grenzen.

Diese Discrepanz in den Veränderungen des Gas- und Stickstoffwechsels spricht eben in beredter Weise für einen energischen Verbrauch beim Hungern von stickstofffreien Stoffen bzw. Fetten und Kohlenhydraten. Somit gibt der Hungerstoffwechsel an sich schon indirecte Hinweise auf eine Fettablagerung bei Castraten. Tatsächlich konnte durch die Gewichtszunahme der Tiere nach Castration, wie durch die Ergebnisse der pathologisch-anatomischen Sectionen das Factum der Fettanreicherung bei Castraten schon endgültig bestätigt werden — doch unter dem Vorbehalt, dass ein Teil der Gewichtszunahme bei Castraten immerhin auf Kosten des abgelegten Eiweisses kommt. Denn unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Gegenüberstellung der einzuführenden und der mit Urin und Excrementen ausgeschiedenen Stickstoffmengen letztere im Organismus bis zu 1 g über die Norm hinaus zurückgehalten werden konnte. Zum Beispiel beim Hunde Nr. 9 (Tabelle II)

55 Tage nach der Castration wurden 9,150 g N eingeführt; 8,198 g wurden ausgeschieden mit Urin und Fäces, also 0,952 g abgelegt, pro Kilo — 0,1 g[1]).

Um noch den Ursprung des Fettes bei Castraten zu eruieren, kann man als sehr wahrscheinliche Quelle desselben das abgelagerte Eiweiss betrachten, denn der unbeständige und im Verhältnis zum reducierten Stickstoffwechsel geringe Abfall des Gaswechsels braucht nicht immer mit einer verminderten Oxydation der Fette und Kohlenhydrate im Zusammenhang zu stehen.

Uebrigens zeigte eine deutliche Reduction im Verbrauche stickstofffreier Stoffe der Hund Nr. 3 (siehe Tabelle II), bei dem 98 Tage post castrationem neben unverändertem Eiweissverbrauch der Gaswechsel stark abfiel; nach 228 Tagen nahm der Stickstoffwechsel sogar zu (von — 15 auf — 9,1 pCt.), während der Gaswechsel zwar auch anstieg, jedoch im Verhältnis zu den Werten 53 Tage post castrationem auf niedrigen Zahlen stehen blieb.

Zur endgültigen Entscheidung der Frage über den Verbrauch stickstofffreier Substanzen muss man genaue Zahlen über den Kohlenstoff in Harn und Excrementen besitzen; daher können die obenstehenden Ueberlegungen bloss als Vermutungen angesehen werden.

Noch auf einem Punkte muss ich aber stehen bleiben; es sind genaue Beobachtungen bekannt, die ausser fetten Castraten auch noch die Existenz von mageren feststellen. Das Fehlen von Fettsucht nach Castration ist wie an Menschen, so auch an Tieren vermerkt werden (Lüthje, Burchardt, Biedl, Tandler und Gross).

Die in meinem Laboratorium ausgeführten Untersuchungen haben aber mit Sicherheit den directen specifischen Einfluss der Keimdrüsenhormome ausschliesslich auf den Eiweissstoffwechsel bewiesen. Der Fettstoffwechsel nach Castration wird nur indirect berührt, indem folgende Möglichkeiten im Auge zu behalten sind: 1. Der Ueberschuss an Eiweissstoffen verhilft zur Fettbildung; 2. die nach Castration auftretenden Charakterveränderungen, wie Faulheit, Schlaffheit können an sich durch verminderte physische und psychische Tätigkeit des Organismus zur Fettsucht führen; 3. müssen die rein individuellen Unterschiede in der Function jener Drüsen mit innerer Secretion, die den stickstofffreien Stoffwechsel regulieren (Nebenniere, Pankreas und andere) mitberücksichtigt werden.

Von diesem Standpunkte aus wird die Möglichkeit verschiedentlicher Schwankungen im stickstofffreien Stoffwechsel bzw. die Möglichkeit des Auftretens von Fettsucht oder des Fehlens derselben nach Castration dem Verständnis näher gebracht.

Somit kann man schon auf Grund unserer exakt ausgeführten Experimente an castrierten Tieren mit grosser Wahrscheinlichkeit den Schluss ziehen, dass die Testikel wie Eierstöcke stimulierende und den Eiweissabbau im Organismus regulierende Hormone ausarbeiten.

1) Alle Zahlen sind Durchschnittswerte aus 3 Tagen.



Entspricht diese Voraussetzung der Wirklichkeit, so müssen Versuche entgegengesetzter Richtung, d. h. mit Einverleibung von Keimdrüsenhormonen zu einem erhöhten Eiweisszerfall führen.

Löwy und Richter haben durch ihre Versuche gezeigt, dass Gaben von Keimdrüsentabletten per os den Stoffwechsel bei Castraten sogar um 30—50 pCt. über die Norm hinaus erhöhen können. Dagegen üben die Keimdrüsenhormone auf normale Tiere keinerlei Wirkung aus. Beloff (29) hat mehrfache Versuche über den Einfluss von Extracten aus eigentlichem Eierstockgewebe (Proprovariin) und aus Corpus luteum (Ovariolutein), bereitet von der Firma A. Poehl, angestellt. Doch sind diese interessanten Experimente in mancher Hinsicht nicht einwandfrei: 1. Will man die Wirkung eines chemisch nicht näher bekannten Hormons bestimmen, so darf man dazu keinesfalls Mittel, deren Zubereitung (Secret der Firma) und Bestandteile unbekannt sind, benutzen; die Art der Zubereitung, wie auch der übliche Zusatz von verschiedenen Antiseptica kann an sich schon die Hormonwirkung vollkommen verändern oder sogar zerstören; 2. Beloff begnügte sich mit sehr kurzen 2—3—4 stündigen) Versuchen (nach Paschutin) an kleinen, gut genährten Tieren, deren Nahrungsaufnahmen zeitlich und auch quantitativ nicht näher bestimmt wurden.

Der Stoffwechsel bei kleinen Tieren ist im Laufe des Tages sehr grossen Schwankungen infolge verschiedener Bedingungen, hauptsächlich des Ruhe- und Bewegungszustandes wie auch der Verdauung unterworfen. Ist dazu die Nahrungsmenge und -zeit unbekannt, so können die Fehlerquellen noch bedeutend grösser sein. Dadurch lassen sich bei Beloff schon die Schwankungen der an Nachbartagen gewonnenen Normalwerte des Stoffwechsels im Rahmen von ca. 27 und mehr Procenten erklären. Bei Differenzen von mehr als 100 pCt. Durchschnittszahlen herauszurechnen, wie das Beloff tut, ist wohl kaum angängig.

Die Schlussfolgerungen, zu denen Beloff kam, sind folgende:

1. Proprovariin bewirkt eine allgemeine Zunahme des Gaswechsels.

2. Ovariolutein setzt die Sauerstoffaufnahme und die Wasserausscheidung herab. Die Kohlensäureausscheidung steigt und fällt ohne Gesetzmässigkeit.

In jüngster Zeit hat Th. Sack (30) seine Untersuchungen an Ratten, denen er subcutan Extracte aus dem Corpus luteum einführte, veröffentlicht. Es wurde der mit der Nahrung einzuführende und der mit Harn und Excrementen ausgeschiedene Stickstoff bestimmt. Die Ratten erhielten nach Belieben zu fressen und befanden sich im Stadium des Wachstums. Letzterer Umstand erscheint wichtig, da Sack seine Versuche auf längere Zeit, bis 6 Wochen, in deren Verlaufe die Ratten bedeutend an Gewicht zunehmen konnten, ausdehnte. Der Einfluss der Corpus luteum-Extracte äusserte sich in vermehrter Eiweissablagerung nur bei Weibchen und nicht bei Männchen. Bei mikroskopischer Untersuchung der Organe fand Sack eine Vergrösserung der Brustdrüsen und der Gebärmutter, weswegen er einen Verbrauch des abgelagerten Eiweisses zum Zwecke verstärkten Wachstums der obengenannten Organe annahm.



Ich bat Dr. Kusnezow, in meinem Laboratorium den Einfluss der Keimdrüsenemulsion nachzuprüfen. Um die Hormone in keiner Weise zu alterieren und auch die Wirkung einer fremdartigen Substanz auszuschliessen, wurde die zu injicierende Emulsion jedesmal frisch aus einem ganzen Ovarium oder $^1/_3$—$^1/_2$ Testikel eines eben getöteten Hundes bereitet und ebenfalls Hunden subcutan einverleibt[1]). Die Versuche wurden an 8 Hunden unternommen. Es zeigte sich, dass bei männlichen Castraten die Testikelemulsion nur den Stickstoffwechsel durchschnittlich um 16,03 pCt. erhöhte.

Die Eierstocksemulsion rief bei castrierten Hündinnen durchschnittlich eine Erhöhung des Stickstoffwechsels um 35,6 pCt. hervor. Der Gaswechsel zeigte keinerlei Veränderungen. Nicht castrierte Tiere reagierten in keinerlei merklicher Weise auf die Einführung von Keimdrüsenemulsion in solchen Dosen.

Somit führten auch diese Versuche die Eigenschaft der Hormone, nur den Eiweissabbau anzuregen, deutlich vor Augen, während der Gaswechsel bzw. der Abbau stickstofffreier Substanzen in merklicher Weise nicht beeinflusst wurde.

Die von Löwy und Richter und von uns festgestellte Tatsache der ausschliesslichen Wirkung der Geschlechtshormone nur auf castrierte Tiere bleibt bis jetzt noch rätselhaft. Zur Klärung dieser Frage sind in meinem Laboratorium schon entsprechende Experimente angestellt worden, doch bleiben die Resultate derselben noch abzuwarten.

Die bisherigen Versuchsergebnisse erlauben mir aber in jedem Falle den kategorischen Schluss zu ziehen, dass die Keimdrüsen ein specifisches, den Stoffwechsel des Eiweisses anregendes Hormon ausscheiden.

Um nun zur Frage über den Einfluss der Schilddrüse auf den Stoffwechsel überzugehen, will ich vorerst auf die recht grosse Zahl hierher gehörender Untersuchungen hinweisen.

Heutzutage kann es experimentell und klinisch als sicher festgestellt gelten, dass die Schilddrüsenpräparate den Stickstoffwechsel bedeutend verstärken und, scheinbar, auch den Gaswechsel in diesem Sinne beeinflussen.

Andersson und Bergmann (31) haben übrigens darauf hingewiesen, dass der erhöhte Gaswechsel von dem erregenden Einfluss der Schilddrüsenpräparate auf den psychischen und physischen Zustand des Organismus abhängen kann.

Die Frage über den Einfluss der Thyreoidektomie auf den Stoffwechsel ist eigentlich noch wenig geklärt, da viele Forscher bei vorzunehmender Thyreoidektomie die Gland. parathyreoideae nicht beachteten und dieselben mitentfernten. Die Entfernung der Parathyreoideae wirkt aber stets in starkem Masse im Sinne eines erhöhten Stoffwechsels. Die Untersuchungen von Rowinsky an 2 Hunden haben dazu noch gezeigt, dass eine solche Stoffwechselerhöhung sogar in Fällen latenter Tetanie,

1) Mit der Emulsion wurden nicht mehr als einige Centigramm N eingeführt.



die ohne Krämpfe und ohne manifeste Tetaniemerkmale einhergehen kann, stattfindet.

Von den Autoren, die bei Thyreoidektomien mit besonderer Sorgfalt auf das Zurücklassen genügender Quantitäten Parathyreoideagewebes achteten, müssen vor allen Dingen Falta, Eppinger und Rudinger (32—34) genannt werden. Leider diente aber als Controlle nicht der normale Stoffwechsel, der an demselben Tiere vor der Operation festgestellt worden war, sondern es wurden zu diesem Zwecke die Durchschnittswerte für den Stoffwechsel anderer normaler Hunde herangezogen. Die Untersuchungen wurden zudem nur bald nach der Operation vorgenommen und es wurde dabei nur der Stickstoffwechsel studiert.

Es zeigte sich, dass im Vergleich zu den normalen Tieren der Eiweissverbrauch bei thyreoidektomierten Hunden um ein Drittel, manchmal sogar um die Hälfte vermindert war.

Juschtschenko (35) fand, dass die Oxydationsprocesse im Organismus thyreoidektomierter Kaninchen reduciert sind, weil erstens einverleibtes Phenol schlechter als in der Norm oxydiert wird, und zweitens Untersuchungen des Gaswechsels zu demselben Schlusse führten.

Von allen Gaswechselversuchen besitzt die grösste Beweiskraft jener, wo nach Entfernung der Schilddrüse keine Tetanie auftrat und folglich ein Einfluss wegen Functionsausfalls der Epithelkörperchen ausgeschlossen werden konnte. In Anbetracht der Bedeutung dieses Versuchs (Nr. 19) führe ich hier die diesbezüglichen Zahlen an:

	CO_2	O_2	Atmungscoefficient
Normalwert Nr. 1 = 24 Std.	40,9	31,9	0,93
" " 2 = 24 "	41,13	32,03	0,93
" " 3 = 24 "	41,2	32,3	0,92

Am 7. April wurde die Schilddrüse entfernt:

		CO_2	O_2	Atmungscoefficient
Werte p. thyreoidectomiam	8. April	33,07	31,07	0,77
" " "	11. "	32,16	29,7	0,78
" " "	23. "	29,11	28,23	0,74

Gleichzeitig mit den weiter unten anzuführenden Untersuchungen von DDr. Rowinski und Schneider, wie auch von Dr. Kartaschewski und den meinigen hat Pawlow (36) im Laboratorium von Prof. Repreff sehr eingehende Versuche über die Folgen der Schilddrüsenentfernung bei Hunden neben verschiedenen Quantitäten restierenden Parathyreoidengewebes angestellt. Zur Beurteilung des Einflusses der Thyreoidektomie sind von Bedeutung die Pawlowschen Versuche Nr. 4, 7 und 10, in denen die beiden äusseren Epithelkörperchen zurückgelassen wurden, ein Umstand, der, wie bekannt, zur Verhütung der Tetanie vollkommen genügt.

Leider wurde das Gleichgewicht des Stoffwechsels (bei fortgesetzter Ernährung) im Laufe eines kurzen Zeitraumes festgelegt, und über das weitere Schicksal dieser Hunde sind aus der Arbeit nur spärliche Angaben zu entnehmen. Währenddessen konnte bei den operierten Tieren, falls die äusseren Epithelkörperchen stark traumatisiert worden waren,



eine latente Tetanie bestehen, an deren acut auftretenden Anfällen die Hunde häufig noch später zugrunde gehen.

Der Gaswechsel wurde nach Paschutins Methode im Laufe von 3 Stunden bestimmt. Die Stickstoffanalysen wurden im Urin, in den Excrementen und der einzuführenden Nahrung ausgeführt. Im Urin wurde ausserdem die Menge des Harnstoffs wie der Chlorate bestimmt.

Die nach Thyreoidektomie erhaltenen Resultate wiesen folgende procentuale Veränderungen im Vergleiche mit den pro 24 Stunden und Kilogramm des Tieres berechneten Normalwerten, wie im Sinne der Zu- (+) so auch der Abnahme (—) auf:

	Abgelagerter N	CO_2	H_2O	O_2	Körpergew.	Körpertemp.
Versuch 4 . . .	+ 1,6	— 15,6	— 12,0	+ 18,0	+ 12,0	— 0,7°
„ 7 . . .	+ 1,0	— 9,2	— 21,0	+ 26,0	+ 2,4	— 0,9°
„ 11 . . .	+ 8,8	— 11,6	— 14,0	+ 13,0	+ 0,4	— 0,1°

Was das Verhältnis des Harnstoffstickstoffes zum übrigen N des Harnes bzw. der Purinbasen anbetrifft, so sind die betreffenden Veränderungen aus folgender Gegenüberstellung, pro 24 Stunden und Kilogramm Körpergewicht berechnet, zu ersehen:

Nr. des Hundes	Harnstoff-N in Gramm		Purinbasen-N in Gramm	
	Normalwerte	p. thyreoidectomiam	Normalwerte	p. thyreoidectomiam
4	1,46	1,27	0,17	0,21
7	1,03	0,92	0,205	0,244
10	0,72	0,7	0,14	0,18

Diese Versuchsergebnisse lassen den Autor folgende Schlusssätze aufstellen: Nach Entfernung der Schilddrüsen bei Erhaltensein einer oder beider Parathyreoiden fallen die absoluten wie relativen Mengen des vom Tiere ausgeschiedenen CO_2 und H_2O, während die O_2-Aufnahme wächst. Ebenso nimmt die Stickstoff- und Kochsalzausscheidung ab; im Organismus geht also eine Anreicherung derselben vor sich. Die Abnahme des Harnstoffstickstoffes und die Zunahme des ausgeschiedenen Stickstoffes der Purinbasen weisen auf eine schlechtere Oxydation der Eiweissstoffe hin.

Was den Einfluss der Schilddrüsenentfernung oder ihrer Hypofunction auf den Stoffwechsel bei Menschen anbetrifft, so sind in dieser Richtung ebenfalls eine Reihe von Untersuchungen gemacht worden. Im Vergleiche zu den experimentellen haftet ihnen ein Mangel an, nämlich, dass die an den Kranken erhaltenen Stoffwechselwerte gezwungenermassen mit Durchschnittszahlen des Stoffwechsels normaler, d. h. anderer Menschen verglichen werden mussten: die Controlle erscheint somit nicht genau genug, besonders in Anbetracht der grossen Schwankungen des normalen Stoffwechsels (bei Gaswechselbestimmungen am Menschen im Laufe eines geringen Zeitraumes).

Immerhin waren die erhaltenen Veränderungen so bedeutend, dass sie unbedingt volle Aufmerksamkeit verdienen. Alle Forscher (Magnus-Levy, Anderson, Ord and White, Vermehren u. a.) fanden eine starke Abnahme des Stoffwechsels. So stellte Magnus-Levy (37)



z. B. folgende Verminderung (in Procenten) in der Sauerstoffaufnahme im Vergleiche zu gesunden Menschen fest.

	Alter	Körpergewicht	Sauerstoffaufnahme vermindert um
1. Sporadischer Kretin	29	21,1	48 pCt.
2. " "	14	15,8	60 "
3. " "	46	42,5	53 "
4. Cachexia strumipriva	29	32,4	58 "
5. Sporadischer Kretin	13	29,5	96 "
6. Myxoedem Erwachsener	21	59,1	94 "
7. " "	25	50,5	94 "

Der Stickstoffwechsel nimmt im Vergleiche zu den Durchschnittswerten gesunder Menschen ebenfalls ab. Die Stickstoffmenge pro 24 Stunden im Harne Erwachsener erreicht nur 8—9 g statt der normalerweise anzutreffenden 10—16 g, in dem der Harnstoff auch nur in einer Menge von etwa 20 g (statt der normalen 30 g) ausgeschieden wird. Wird die Menge des mit der Nahrung einzuführenden Stickstoffes erhöht, so kommt es leicht zu dessen Ablagerung. Bei der Kranken von Magnus-Levy z. B. wurden unter solchen Bedingungen 1,7 g N pro 24 Stunden zurückgehalten.

Der qualitative Eiweisszerfall gibt scheinbar keine scharfen Abweichungen von der Norm: so ist das procentuale Verhältnis des Harnstoffes zu der gesamten N-Menge des Harnes häufig gleich 80 und sogar 95 pCt.

Gibt man derartigen Kranken (z. B. Myxoedematösen) mit Hypofunction der Schilddrüse und ausgesprochener Stoffwechselabnahme Schilddrüsenpräparate ein, so kann man fast immer den Verbrauch von Eiweiss und stickstofffreien Substanzen bis zur Norm und sogar höher bringen (Mendel, Treupel, Andersson, Magnus-Levy u. a.).

Ein anderer in entgegengesetzter Richtung geführter Beweis des mächtigen Einflusses der Schilddrüse auf den Stoffwechsel beruht auf dem Studium desselben bei der Basedowkrankheit. An Basedowkranken wurde sogar während des Schlafes, nach Morphium- oder Hyoscingaben (Versuch von Magnus-Levy), also zur Zeit, wo keinerlei psychische oder physische (Tremor) Erregungszustände vermerkt werden konnten, eine im Vergleich zur Norm verstärkte O_2-Aufnahme und CO_2-Ausscheidung beobachtet. Die Eiweissstoffe zerfallen dabei derartig stark, dass die Basedowkranken häufig ihren Körperstickstoff verlieren: so verlor z. B. die Kranke von Matthes bei einem Körpergewicht von 64 kg und einer Nahrung, die 12,9 g N enthielt und 40 Calorien pro Kilogramm ergab, täglich an 3 g N. Diese Verluste konnten nur durch enorme Vergrösserung der täglichen Ration behoben werden: in einem Falle z. B. durch Nahrungsmengen, die 50 Calorien pro Kilogramm ergaben und bis 22 g N enthielten.

Gerade diese Tatsachen zwingen zur Annahme, dass in der Pathogenese der Basedowkrankheit neben einer Dysfunction noch eine Hyperfunction der Schilddrüse eine Rolle spielen muss.

An dem von mir geleiteten Laboratorium ist ebenfalls eine Reihe von Versuchen an Kaninchen (Hungerregime), an Hunden und Katzen (bei Ernährung und Hungerkur) von den Herren Rowinsky, Schneider, Kusnezoff, Kartaschewsky und mir angestellt worden, mit dem



Zwecke, den Einfluss der Thyreoidektomie auf den Stickstoff- und Gaswechsel zu studieren (Methodik siehe oben).

Bisher sind die Versuche an 5 Kaninchen und 4 Hunden als abgeschlossen zu betrachten, deren übereinstimmende Resultate aus folgenden Tabellen IV und V vollständig deutlich hervorgehen.

Zur Methodik sei hinzugesetzt, dass während der Thyreoidektomie die peinlichste Sorgfalt der Erhaltung und möglichsten Schonung aller äusseren und nach Möglichkeit auch 1 oder 2 innerer Epithelkörperchen entgegengebracht wurde. Alle in den Tabellen angeführten Tiere, deren Beobachtung sich oft bis zu 3/4 Jahr erstreckte, haben keinmal auch nur irgendein Tetaniesymptom aufgewiesen.

Die Einsichtnahme der Tabellen führt zur zweifellosen Ueberzeugung, dass nach **Thyreoidektomie eine Verminderung des Eiweissverbrauches und ein Abfall des Gaswechsels stattfindet.** Die Abnahme des Stoffwechsels und der Oxydationsprocesse, die fast stets schon in der ersten Woche post thyreoidectomiam auftritt, wächst des weiteren progressiv an und führt zu einer mehr oder weniger grossen Gewichtszunahme und zur Ablagerung von Eiweiss (im Durchschnittswerte + 0,13 g N pro Kilo und 24 Stunden) im Organismus.

Tabelle IV. **Der Einfluss der Thyreoidektomie bei Hunden.**

Nummer der Hunde	Geschlecht	Ernährung oder Hungerregime	An welchem Tage nach d. Operation begann der Versuch	Zu- oder Abnahme in pCt. pro Kilo im Vergleiche mit Normalwerten				
				N	H_2O	CO_2	O_2	Durchschnittsgewicht
5	w	Ernährung	8	— 17,8	— 30,0	— 16,9	— 14,5	+ 6.0
7	w	do.	14	— 19,0	— 10,0	— 10,0	— 8,4	+ 1,7
11	m	Hungerregime	4	— 2,1	— 5,7	— 6,6	— 6,3	+ 2,8
1	m	do.	4	— 10.5	— 3,9	— 9.0	— 9.3	+ 1,2*)
		Durchschnittswerte:		**— 12,7**	**— 12.4**	**— 10,6**	**— 9,6**	**+ 2,9**
5	w	Ernährung	39	— 19.5	— 44.3	— 25,2	— 28,3	+ 15,9
7	w	do.	40	— 13,9	— 3.4	— 6,7	— 10,1	+ 2,6
2	w	do.	64	— 16,3	— 23.2	— 11,5	— 7,2	— 1,3
11	m	Hungerregime	34	— 10.8	— 31,3	— 12.0	— 14,1	+ 10,8
		Durchschnittswerte:		**— 15,1**	**— 25,6**	**— 13.9**	**— 14,9**	**+ 7**
Der Einfluss der Castration auf thyreoidektomierte Hunde (obenstehender).								
5	w	Ernährung	20	— 16,8	— 35,9	— 26,5	— 21,1	+ 19,4
7	w	do.	14	— 20.2	— 8,9	— 9,2	— 17.6	+ 0,6
2	w	do.	16	— 17,5	— 6,2	— 5,6	+ 3,4	+ 7,8
11	m	Hungerregime	4	— 24,5	+ 22,7	+ 0,6	+ 1,1	+ 13,3
		Durchschnittswerte:		**— 19,8**	**— 7**	**— 10,2**	**— 8,6**	**+ 10,3**
5	w	Ernährung	71	— 7,0	+ 99.0	— 30,8	— 23,2	+ 15,3
7	w	do.	59	+ 0,7	— 7,2	— 9.7	— 9,5	— 7,5
2	w	do.	67	— 11,3	— 6,3	— 11,8	— 16.5	+ 9,3
11	m	Hungerregime	49	— 35.5	— 34.3	— 28,5	— 28,2	+ 28,4
		Durchschnittswerte:		**— 13,3**	**+ 12,8**	**— 25,2**	**— 19.4**	**+ 11,6**
7	w	Ernährung	100	— 13,7	+ 38,5	+ 14,6	+ 16,8	— 23,8
2	w	do.	116	— 5,6	+ 99,6	+ 43,5	+ 43,0	— 18,9
11	m	Hungerregime	165	— 14,5	+ 66,4	+ 14,9	+ 13,8	+ 28,0
		Durchschnittswerte:		**— 2,1**	**+ 68,2**	**+ 24,3**	**+ 24,5**	—

*) Wärmeproduction in Calorien um 8,3 pCt. vermindert.



Tabelle V. **Der Einfluss der Thyreoidektomie bei Kaninchen (Hungerregime).**

Nr. der Kaninchen	Geschlecht	An welchem Tage nach der Operation begann der Versuch	Zu- oder Abnahme in pCt. im Vergleiche m. Normalwerten				
			N	H_2O	CO_2	O_2	Durchschnittsgewicht
A	w	12	—	— 15,4	— 20,3	— 19,7	+ 0,4
B	w	6	—	+ 15,1	+ 8,4	+ 10,3	— 2,3
0	m	4	+ 22,8	— 1,1	— 8,1	— 7,6	+ 0,7
1	m	4	— 20,1	— 25,2	— 19,3	— 21,8	— 2,3
3	m	4	— 31,1	+ 0,8	— 5,2	— 8,3	+ 4,2
	Durchschnittswerte:		**— 9,5**	**— 5,2**	**— 8,9**	**— 9,4**	**+ 0,7**
A	w	38	—	— 13,6	— 16,8	— 16,1	+ 0,6
B	w	49	—	— 12,2	— 40,8	— 42,3	+ 3,6
0	m	140	— 34,8	— 14,9	— 14,6	— 16,3	+ 28,3
1	m	35	— 39,2	— 32,4	— 30,7	— 33,5	— 2,9
3	m	51	— 49,4	— 20,6	— 27,1	— 28,1	+ 6,3
	Durchschnittswerte:		**— 41,1**	**— 18,8**	**— 26,0**	**— 27,3**	**— 17,2**

Der Einfluss der Castration auf thyreoidektomierte Kaninchen (obenstehender).

Nr. der Kaninchen	Geschlecht	Tag	N	H_2O	CO_2	O_2	Durchschnittsgewicht
0	m	4	— 8,8	— 34,3	— 24,1	— 25,9	+ 29,1
3	m	4	— 38,9	+ 23,9	— 15,8	— 15,1	+ 14,8
	Durchschnittswerte:		**— 23,9**	**— 5,2**	**— 19,9**	**— 20,5**	**+ 21,9**
0	m	44	— 23,1	— 13,0	— 19,3	— 20,7	+ 34,3
1	m	42	— 42,9	— 30,9	— 23,6	— 22,5	— 10,9
3	m	43	— 54,5	+ 73,2	— 13,1	— 14,1	+ 17,4
	Durchschnittswerte:		**— 40,2**	**+ 7,8**	**— 18,7**	**— 19,1**	**+ 12,8**

Im Vergleiche zu den Resultaten nach Thyreoidektomie.

Nr. der Kaninchen	Geschlecht	Tag	N	H_2O	CO_2	O_2	Durchschnittsgewicht
0	m	—	+ 22,8	+ 2,3	— 5,5	— 5,3	+ 34,3
1	m	—	— 6,1	+ 2,3	+ 10,3	+ 16,6	—
3	m	—	— 14,8	+ 118,1	+ 19,2	+ 20,9	—
	Durchschnittswerte:		**+ 0,6**	**+ 41,6**	**+ 8,0**	**+ 10,7**	—

In der ersten Zeit, bald länger bald kürzer beobachten wir an den Tieren eine anscheinend verbesserte Ernährung, die auch in der Gewichtszunahme zum Ausdruck kommt und in manchen Fällen den Grad echter Fettsucht erreichen kann. Weiterhin traten aber Erscheinungen auf, denen eine Störung des allgemeinen Ernährungszustandes zugrunde liegen musste und die in Trockenheit und Ausfall des Felles, im Auftreten von Ekzemen, in Katarrhen der Augenschleimhaut bestanden.

Alle oben angeführten Schlussfolgerungen bestätigen die Tatsache, dass auf den Eiweissverbrauch im Organismus ausser den Keimdrüsenhormonen auch die Schilddrüsenhormone einen starken Einfluss ausüben. Doch regt die Schilddrüse im Gegensatze zu der unbestimmten Wirkung der Keimdrüsen auch den Gaswechsel an. Dafür sprechen nicht nur die Versuche mit den Schilddrüsenpräparaten, die Untersuchungen an Basedowkranken, sondern auch die Versuche mit Entfernung der Schilddrüse, wie die an unserem Laboratorium ausgeführten, so auch jene von Juschtschenko, zum Teil auch von Pawlow, ausserdem die Beobachtungen an Menschen mit Hypothyreoidismus.

Mit all dem Gesagten stimmt auch der von Kartaschewski und mir an einem Hunde ausgeführte calorimetische Versuch überein, der uns einen Abfall in der Wärmeproduction um etwa 8,3 pCt. schon in der ersten Woche post thyreoidectomiam zeigte (pro 24 Stunden und Kilogramm Körpergewicht wurden nach Thyreoidektomie statt der normalen 55,54 Calorien nur 50,9 produciert).

Um der Frage über die Correlation der Keim- und Schilddrüsen näher zu treten, muss die beiderseitige Wirkung ihrer Hormone oder die Folgen der gleichzeitigen bzw. successiven Entfernung dieser Drüsen studiert werden.

Von den bisher im Laboratorium angestellten Versuchen in dieser Richtung verdienen die nach Castration thyreoidektomierter Hunde und Kaninchen erzielten Resultate von Rowinski und Schneider schon Erwähnung. Rowinski und Schneider hatten ihre Hunde nach der Castration $2-2^1/_2$ Monate beobachtet, die weiteren Versuche an ihnen führte dann Kusnezow aus. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind aus der zweiten Hälfte der Tabellen IV und V deutlich zu ersehen, indem sich hieraus der Schluss ziehen lässt, dass nach Castration thyreoidektomierter Tiere jene ausgesprochene den Stickstoffwechsel reducierende Wirkung, welche uns die Castration normaler Tiere ergab, nicht mehr erzielt wurde. Bestenfalls wurde eine Stoffwechselabnahme nur an einigen Tieren beobachtet (in Tabelle IV bei den Hunden Nr. 7 und 11, in Tabelle V bei den Kaninchen Nr. 1 und 3), zudem in geringem Masse, wobei einige Zeit nach der Castration fast immer eine Zunahme des Stickstoff- und besonders des Gaswechsels eintrat.

Doch muss folgendes betont werden: Parallel zu einer solchen Stoffwechselzunahme entwickelten sich sehr starke, stets progressierende Erscheinungen einer Cachexia thyreopriva, die im Fellausfall, in Ekzemen, Schleimhautkatarrhen und Abmagerung ihren Ausdruck fanden. Bei jenen thyreoidektomierten Tieren, die nach Castration keine ausgesprochene Stoffwechselzunahme aufwiesen, blieben die kachektischen Anzeichen einstweilen aus oder sie traten nur in geringem Grade auf (Hund Nr. 11 und Kaninchen Nr. 0).

Wenn man nun in Betracht zieht, dass angesichts von thyreopriver Kachexie der anfängliche Stoffwechselabfall späterhin die Norm übersteigt (wie das die Beobachtungen in meinem Laboratorium lehren), so muss zur Erklärung dieses scheinbar regellosen Verhaltens thyreoidektomierter, kachektischer Tiere nach erfolgter Castration folgende Vermutung herangezogen werden: Von zwei Componenten — der den Stoffwechsel anregenden Kachexie und der den Stoffwechsel reducierenden Castration erhält das grösste Uebergewicht der Einfluss der ersteren. Die Castration kann also den bei thyreopriver Kachexie erhöhten Eiweissverbrauch nicht herabsetzen, wie das bei normalen Tieren der Fall ist.

Erwähnung verdienen noch die Versuche, in denen nach Injection von Testikel- wie Ovarialemulsionen an drei von vier der Schild- und Keimdrüsen beraubten Hunden eine bedeutende Verstärkung des Eiweiss-



verbrauches (durchschnittlich um 20 pCt.) beobachtet wurde. Das bedeutet, dass die Geschlechtshormone (des Hundes), die den Stoffwechsel normaler Tiere unbeeinflusst lassen, die Oxydation der Eiweissstoffe bei einfachen Castraten, wie grösstenteils bei thyreoidektomischen Castraten erhöhen.

Am Schlusse meiner Ausführungen angelangt, erlaube ich mir noch einige Erläuterungen hinsichtlich der Wirkungsweise und der Wechselbeziehung der Schild- und Keimdrüsen untereinander. Die Feststellung irgend welcher Gesetze kann hier nur bei Gegenüberstellung verschiedener Möglichkeiten des Ausfalles oder, umgekehrt der Einführung in den Organismus von Geschlechts- und Schilddrüsenhormoneu geschehen. In dieser Richtung werden auch in meinem Laboratorium die verschiedensten Versuche angestellt. Bis zum Abschluss derselben muss die aufgeworfene Frage natürlich offen gelassen werden, doch möchte ich auf die Möglichkeit einer Hypothese hinweisen, nämlich, dass zur Entfaltung der Wirkung von Geschlechtshormonen die Anwesenheit anderer Drüsen mit innerer Secretion, scheinbar der Schild- und Zirbeldrüse, notwendig sei. Wird nicht vielleicht der Stoffwechselabfall nach Castration indirect durch die Functionsschwäche der Schilddrüse und anderer Drüsen, die sich nach Thyreoidektomie ersetzen (Hypophysis?), hervorgerufen?

Die Wirkungslosigkeit der Geschlechtshormone bei Einverleibung bei einem normalen Tiere könnte dann folgendermassen erklärt werden: normalerweise besitzt die Schilddrüse einen bestimmten Tonus, der durch die innere Secretion der Keimdrüsen unterstützt wird. Daher bleiben wenigstens kleinere Dosen von Geschlechtshormonen ohne Wirkung oder üben auf diesen Tonus keinen merklichen Einfluss aus. Die Castration dagegen schwächt in starker Weise diesen Tonus und führt sogar zur Atrophie der Schilddrüse. Die eingeführten Geschlechtshormone bringen nun den geschwächten Tonus der Schilddrüse bei Castraten wieder zur Norm zurück.

Allerdings wirken auf Grund unserer Untersuchungen die Geschlechtshormone nicht nur bei castrierten Tieren, sondern sehr oft sogar bei solchen, die gleichzeitig auch der Schilddrüse beraubt wurden. Doch darf man nicht vergessen, dass nach Entfernung der Schilddrüse deren Function scheinbar von der einer Hypertrophie verfallenden Zirbeldrüse übernommen wird. Die Beziehungen der Hypophysis zu den Keimdrüsen scheinen aber ebenso innige zu sein, wie wir das oben gezeigt.

Was nun die Schilddrüsenhormone anbetrifft, so scheinen dieselben direct zu wirken, indem sie ihren specifischen Einfluss auch ohne Beihilfe anderer Drüsen mit innerer Secretion, wie z. B. der Keimdrüsen, ausüben können. Dafür würde der Versuch Schneiders, der bei einem castrierten Tiere nach Entfernung der Schilddrüse dieselben Resultate, wie bei einem normalen erhielt, sprechen. So wurde an einem castrierten Hunde einen Monat post thyreoidectomiam eine Abnahme der Stickstoffausscheidung um 31,2 pCt. und der Kohlensäureausscheidung um 15,1 pCt., wie eine Verminderung der Sauerstoffaufnahme um 18,4 pCt. beobachtet.

Wie es auch sein mag, aus den angeführten Literaturangaben, wie auch auf Grund der Untersuchungen von meinen Mitarbeitern Rowinski,



Schneider, Schebuneff, Kusnezoff, Kartaschewski und der meinigen lässt sich der Schluss ziehen, dass hinsichtlich des Einflusses auf den Körperchemismus bzw. den Stoffwechsel die Schild- und Keimdrüsen als Synergisten und nicht als Antagonisten anzusehen sind.

Zieht man noch die von Tandler und Gross, wie auch von Merschejewsky und mir festgestellte Tatsache einer ausgesprochenen Schilddrüsenatrophie nach Castration, sowie alle übrigen von mir gesammelten Angaben über die Wechselbeziehungen zwischen Schild- und Keimdrüsen in Betracht, so erscheint die Hypothese einer synergistischen und nicht einer antagonistischen Wechselwirkung dieser beiden eben genannten Drüsengruppen mit innerer Secretion noch wahrscheinlicher.

Literatur.

1. Tandler und Gross, Die biologischen Grundlagen der secundären Geschlechtscharaktere. Berlin 1913.
2. Falta, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913.
3. Cecca, cit. nach Bircher und Biedl.
4. Blair Bell, The Arris and Gale Lectures in the genital functions of the ductless glands in the Female. Lancet. 1913. pp. 809 and 937.
5. Iscovesco, Propriétés phys. de cert. lipoides. Compt. rend. acad. de Sciences. 1912. T. 155. Nr. 22.
6. Bircher, Fortfall und Aenderung der Schilddrüsenfunction als Krankheitsursache. Ergebn. d. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1911. Jg. 15. Abt. 1.
7. Mannaberg, Ueber Versuche, die Basedowkrankheit mittels Röntgenbestrahlung zu beeinflussen. Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 18.
8. Weljaminoff, Russki Wratsch. 1913. Nr. 1, 11 u. 12. Russisch.
10. Halsted, An exper. study of the thyroid gland etc. John Hopkins Hosp. Rep. 1896. Vol. 1.
11. Grimsdale, cit. nach Bircher. S. 124.
12. Lampé und Papusolu, Serologische Untersuchungen mit Hilfe des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens bei Gesunden und Kranken usw. II. Mitt. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 28. S. 1533.
13. Baruch, De l'insuffisance thyro-ovarienne dans la ménopause chir. Journ. méd. de Bruxelles. 1912. Nr. 48.
14. Blocq, cit. nach Novak. S. 687.
15. Lüthje, Ueber Castration und ihre Folgen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1902. Bd. 48 u. 50.
16. Curatulo und Tarulli, Einfluss der Abtragung der Eierstöcke auf den Stoffwechsel. Centralbl. f. Physiol. 1895. Bd. 9.
17. Pächtner, cit. nach Biedl.
18. Loewy und Richter, Sexualfunction und Stoffwechsel. Arch. f. Anat. u. Phys. 1899. S. 174.
19. Loewy, Neuere Untersuchungen zur Physiologie der Geschlechtsorgane. Ergebn. d. Physiol. 1903. II. S. 130.
20. Poppel, Zur Frage der Castration des weiblichen Organismus. Dissert. Warschau 1897. Russisch.
21. Zuntz, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Castration und der Oophorindarreichung auf den Stoffwechsel der Frau. Centralbl. f. Gynäkol. 1904. Bd. 48. S. 1492.



22. Falk, Ein Beitrag zur Kenntnis des Stoffwechsels nach Entfernung der Ovarien. Arch. f. Gynäkol. 1899. Bd. 58. S. 565.
23. Neumann und Vas, Ueber den Einfluss der Ovariumpräparate auf den Stoffwechsel. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1902. Bd. 15. S. 433.
24. Mossé und Oulié, Influence de l'ovariotomie double et de l'ingestion d'ovaires sur quelques éléments de la sécr. urin. chez la chienne. Compt. rend. Soc. Biol. 1899. T. 51. p. 447.
25. Repreff, Ueber den Einfluss der Castration beim weiblichen Organismus. Journ. Obtsches. ochran. narod. sdravia. 1891. Nr. 2. Russisch.
26. Pinzani, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Castration auf den Stoffwechsel und die Blutbeschaffenheit. Centralbl. f. Gynäkol. 1899. Bd. 23. S. 1311.
27. Pelikan, Gerichtlich-medicinische Untersuchungen über die Castration. Petersburg. 1872. Bd. 2. Russisch.
28. Kostjurin, Zur Frage über den Einfluss der Injection der Brown-Séquardschen Flüssigkeit usw. Russky Wratsch. 1890. Nr. 5. Russisch.
29. Beloff, Glandula lutea und Ovarium in der Oekonomie des weiblichen Organismus. Dissert. Charkow 1911. Russisch.
30. Sack, T., Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1913.
31. Andersson und Bergmann, Ueber den Einfluss der Schilddrüsenfütterung auf den Stoffwechsel des gesunden Menschen. Skand. Arch. f. Physiol. 1898. Bd. 8. S. 326.
32. Eppinger, Falta und Rudinger, Ueber die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Secretion. Zeitschr. f. klin. Med. 1908. Bd. 66. S. 1.
33. Dieselben, Dasselbe. Ebenda. 1909. Bd. 67. S. 380.
34. Dieselben, Dasselbe. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 9. S. 321.
35. Juschtschenko, Russky Wratsch. 1907. Nr. 42, 43, 46, 47, 50. 1908. Nr. 9, 18, 19 u. 25. Russisch.
36. Pawlow, Sapiski Chark. Univers. 1912. Bd. 1, 2, 4. 1913. Bd. 1. Russisch.
37. Magnus-Levy, Der Stoffwechsel bei Erkrankungen einiger „Drüsen ohne Ausführgang". Handb. d. Pathol. d. Stoffw., herausg. v. C. v. Noorden. 1907. Bd. 2.
38. Biedl, Innere Secretion. Berlin-Wien 1913.
39. Bircher, Fortfall und Aenderung der Schilddrüsenfunction als krankhafte Ursache. Ergebn. d. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1911. Bd. 15. A. 1. S. 82.



V.

Aus der inneren Abteilung des Militärhospitals in Kiew.

Die Tätigkeit des peripheren Gefässsystems und ihre Rolle im Blutkreislauf.

Von

S. Kobsarenko.

(Mit 1 Abbildung und 4 Curven im Text.)

Zahlreiche klinische Beobachtungen haben gezeigt, dass die Stärke des Blutdrucks in den Gefässen nicht als constante Grösse erscheint, nicht einmal für jedes einzelne Individuum, sondern in hohem Grade Schwankungen unterworfen ist. Diese Schwankungen sind in der Hauptsache das Resultat des Zusammenwirkens der Energie des Herzens und der Tätigkeit des peripheren Blutgefässsystems mit der Menge des in ihm enthaltenen Blutes, also jener Momente, die bekanntlich auf die Geschwindigkeit des Blutkreislaufs einwirken; es müssen sich daher sowohl die Erkrankung des Herzens wie die der peripheren Gefässe in klinisch eigenartigen Symptomen äussern. Solche Erkrankungen wie idiopathische Oedeme, Oedem bei der Raynaudschen Krankheit, ebenso Oedeme bei Störungen des Blutkreislaufs, bei denen nirgends am Herzen irgendwelche Veränderungen festzustellen sind, veranlassen uns, eine gewisse selbständige Rolle der peripheren Gefässe im Blutkreislauf anzunehmen, wofür schon ziemlich beredt die Structur der Gefässwand selber spricht, da sich doch in den Muskelelementen derselben Nervenknoten befinden.

Man nimmt gewöhnlich an, dass die ganze Tätigkeit der Gefässe aus dem Tonus bestehe, der von den vasomotorischen Nerven und den Centren im Centralnervensystem abhängig ist. Die Bedeutung der Vasomotoren für den Tonus der Gefässe ist zu verschiedenen Zeiten beleuchtet worden, so durch Cl. Bernard, Brown-Séquard, Vierordt (1), Vulpian (2), Hürtli (3), Tigerstedt (4), Thiry, Pawlow u. a.

Pawlow (5) summiert so die Rolle und Bedeutung der Vasomotoren: „Die Vasomotoren besorgen die Verteilung des Blutes im Organismus, regulieren den Blutdruck, indem sie ihn auf einer bestimmten Höhe erhalten, regulieren die tierische Wärme und die Continuität der Körpertemperatur, nehmen teil an äusseren Betätigungen seelischer Emotionen und bedingen die Veränderung der Dimensionen einzelner Körperteile.“

Auf diese Weise liegt offenbar im Spiel der Vasomotoren jene vielseitige Tätigkeit der Gefässe begründet, und das dank den Muskelelementen, die hauptsächlich und besonders zahlreich in der Tunica media der kleineren Gefässe enthalten sind.

Die glatten, ringförmig angeordneten Muskeln spielen gewissermassen die Rolle von Hähnen: ihre Contraction ergibt eine Verengerung, ihre Erschlaffung eine Erweiterung der Arterien, und dadurch erzeugen sie ein grösseres oder kleineres Hindernis für den Uebergang des Blutes in die Capillaren; in Abhängigkeit davon entstehen nun parallele Schwankungen des Blutdrucks als des Messers des Gefässtonus. Ausser einem solchen Tonus des Gefässsystems besteht aber offenbar noch eine andere Tätigkeit desselben, eine active, in rhythmischen Contractionen sich äussernde.

An diese selbständige active Tätigkeit der Gefässe haben schon lange Kliniker gedacht, die ohne Hilfe der Mittel, die der experimentellen Physiologie zur Verfügung stehen, gewissermassen mit dem Gefühl, eine Aufgabe und Fragen lösen, die viel eher der physiologischen Forschung unterliegen; die Klinik eilt in dem gegebenen Falle gewissermassen voraus und bezeichnet den Weg, den die experimentelle Physiologie zur Bestätigung der von ihr gefundenen Ergebnisse zu gehen hat.

Schon Botkin (6) hat beständig darauf hingewiesen, dass die Fortbewegung des Blutes nicht allein durch die Tätigkeit des Herzens, sondern auch durch eine active, rhythmische Tätigkeit der Gefässe geschehe. Openchowski (7) weist bei der Besprechung von Erweiterungen der Aorta darauf hin, dass der erweiterte Teil derselben dank der activen Contraction seiner Wände einen Teil der Arbeit des Herzens auf sich nehme. Diese Contraction wird nach seinem mustergültigen Ausdruck „auf Millionen Herzen an der Peripherie wellenartig übertragen“. Zu einem solchen Schlusse kamen auch ausländische Kliniker wie Rosenbach und Hasebrök (8), nach deren Meinung auch eine rhythmische Contraction der Arterien besteht; sie konnten allerdings diese Theorie nicht beweisen, weil die Methoden zur Feststellung des Blutdrucks noch nicht mit der genügenden Präcision ausgearbeitet waren.

Glücklicher waren andere Forscher, die an Tieren gearbeitet hatten: sie hatten einige Ergebnisse, die die Theorie der Kliniker von der Existenz einer rhythmischen Contractionsfähigkeit der Gefässe gewissermassen bestätigte. Es sahen Schiff (9) bei Kaninchen, Huizing (10) bei Fröschen, Spallanzani (11) beim Salamander, Wharton Jones (12) bei Fledermäusen rhythmische Contractionen — wenn auch dieselben sehr langsam vor sich gingen — ein- bis achtmal in der Minute; diese Contractionen hingen weder von der Herztätigkeit noch von der Atmung ab. Huizing macht diese Contractionen ausschliesslich von localen Ursachen abhängig, von einer selbständigen Tätigkeit der peripherischen Gefässcentren und nicht von den vasomotorischen Centren des Centralnervensystems. Für die Richtigkeit seiner Anschauung sprechen diejenigen Beobachtungen, in denen sogar nach Durchschneiden eines Plexus nervi ischiadici am anderen Tage weiter noch Contractionen beobachtet werden konnten.

Der Meinung Huizings schlossen sich an: Rover (13), Asp (14), Engelmann (15), Luchinger (16), Stricker (17), Nussbaum (18) u. a., wenngleich letzterer die Ursache der Rhythmik an der Peripherie und nicht im Centrum suchte. In der letzten Zeit haben auch F. Müller (19), O. Meyer (20), V. de Bonis und V. Susanne (21) rhythmische Con-

tractionen an ausgeschnittenen Gefässen bemerkt, und wenn auch der Rhythmus der von ihnen beobachteten Contractionen ein sehr langsamer war, so bleibt doch die Tatsache als solche bestehen; was die Langsamkeit der Contractionen betrifft, so konnte dieselbe auch durch die Bedingungen des Versuchs verursacht worden sein.

Wir sehen also, dass die Zahl der Anhänger der Theorie von der activen rhythmischen Tätigkeit der peripheren Gefässe keine geringe ist, und das Interesse hierfür lässt nicht nur nicht nach, sondern steigert sich immer mehr und mehr.

Wenden wir uns nun den anatomischen Verhältnissen zu, so finden wir auch hier vieles, was für die selbständige Tätigkeit der Gefässe spricht und zwar: das Vorhandensein von Ganglien in der Gefässwand und die starke Entwicklung der Muskelschicht, besonders in den kleinen Arterien, wo der Widerstand auch ohnehin gross ist; bestünde die Muskelschicht hier nur für den Tonus, so wäre dies äusserst unzweckmässig, da diese Muskeln die Rolle von Pressen spielen, die viel unentbehrlicher da sind, wo die Fortbewegung nicht erschwert ist, nämlich in den grossen Arterien.

Von Ergebnissen der vergleichenden Anatomie ausgehend, sagt Janowski: „Auf den niederen Stufen der Tierreihe wird der Blutkreislauf allein durch die contrahierende Kraft der Gefässe bewirkt; wir sehen sogar noch bei den Wirbeltieren den Amphioxus ohne ein Herz. Die Concentrierung der propulsiven Kraft im Herzen vollzieht sich gleichzeitig mit der Vervollkommnung des tierischen Organismus, und wir haben gar keinen Beweis dafür, dass dieselbe bei den höheren Wirbeltieren, den Menschen nicht ausgenommen, schon ihr Ende erreicht habe. Dafür spricht die Localisation der ganz dicken Muskelschichten des Arterialsystems. Besonders unzweckmässig erscheint unter diesem Gesichtspunkt die Verdickung der Muskelschicht im System der mesenteriellen Arterien. deren Blut durch zwei Capillarnetze hindurch muss. Die Zweckmässigkeit dieser Erscheinung kann nur durch die Annahme erklärt werden, dass die active Rolle der arteriellen Muskeln nicht zum Zwecke der Hemmung, sondern zum Zwecke des Durchdrängens des Blutes da sei.

Ziehen wir endlich die myogene Theorie der Herzcontractionen in Betracht, so müssen wir consequenterweise die Ergebnisse dieser Theorie auch auf die Muskeln der Gefässe anwenden. Im frühesten Stadium der embryonalen Entwicklung stellt sich das Herz in Form eines Rohres dar. In der weiteren Entwicklung bilden sich aus diesem Rohre die Vorkammer und die Ventrikel — als sein Rest erscheint ein neues auriculo-ventriculares Bündel. Wenn die Ueberbleibsel des primären Herzrohrs etwa in Form Flackscher und Tawarascher Knoten oder der Knoten des Sinus venosus als Stimulus für die über die Hissche Brücke geleitete Contraction des Herzens dienen, warum sollte ein solcher Impuls nicht auch auf die Aorta und die anderen Gefässe übergehen können? Diese stellen ja auch die Fortsetzung desselben primären Herzrohrs dar und müssen deshalb genau so eine Verbindung mit den Ventrikeln haben wie diese letzteren mit den Vorkammern. Sie können sich offenbar ebenso wie das Herz contrahieren und erhalten die Impulse hierfür von den

Ventrikeln über irgendeine Brücke aus den Ueberbleibseln des ursprünglichen Herzrohrs, ähnlich der Hisschschen Brücke.

In den letzten fünf bis sechs Jahren hat sich das Interesse für die Frage der selbständigen Tätigkeit der peripheren Gefässe, gleichsam eines peripheren Herzens, bedeutend gesteigert, und wir besitzen eine grosse Menge klinischer Beobachtungen, die diese Frage mehr oder weniger befriedigend lösen, jedoch einer letzten Bestätigung harren. In Untersuchungen von Kolossow (25), Drschewetzki (22), Zipljajew (24), Aleksejew (23), Bachowski (26) und Jgnatowski (27) ist ein merkwürdiges Factum zutage getreten, das der derzeitigen Anschauung über den Blutdruck zuwiderläuft, nämlich: Patienten mit hohem Blutdruck zeigten bei Wiederherstellung der Compensation ein Sinken des Druckes, so dass bei allen Anzeichen einer Aufbesserung der Herzfunction der Druck dennoch gefallen war. Vom Standpunkt der allgemein angenommenen Theorie vom Blutkreislauf könnten solche Fälle nur durch Verengerung der peripheren Arterien erklärt werden, doch würde dieser Erklärung der Umstand entgegenstehen, dass die Wiederherstellung der Compensation nicht durch gefässerweiternde Mittel wie Amylnitrit und Nitroglycerin, sondern umgekehrt durch gefässverengende wie Digitalis, Coffein und Adonis erreicht wird.

Andererseits haben die Druckmessungen an vielen Punkten des Blutbetts bei ein und demselben Kranken durch Apparate von Riva-Rocci, Gärtner, Basch und Janowski-Zipljajew solche Schwankungen in Centrum und Peripherie ergeben, die unmöglich allein durch die Erscheinungen des Gefässtonus erklärt werden konnten.

Auf diese Weise tauchte allmählich von selber der Gedanke auf, dass irgendein neuer Factor eine wichtige Rolle bei den Schwankungen des Blutdrucks spielen müsse; dieser Factor musste als ein dem Herzen functionell ähnlicher Mechanismus angesehen werden. Diese Voraussetzung gewinnt dank den weiteren Arbeiten, die aus der Klinik des Professor Janowski, der Drr. Djakoff (28), Woizechowski (29), Krilow (30), Kurkowski (31), Ssokolowski (32) und Punin (33) stammen, immer mehr an Wahrscheinlichkeit.

Den weiteren Fortschritt in der Analyse der an verschiedenen Herzkranken klinisch beobachteten Erscheinungen förderten eine neue von Korotkow vorgeschlagene Methode zur Bestimmung des Blutdrucks und die von Janowski und Ignatowski stammende Methode zur Feststellung der Geschwindigkeit des Blutlaufs.

Die Methode von Korotkow hat, obgleich sie relativ neu ist (1905), doch schon eine genügende Zahl von Anhängern. Wie bekannt, existierten bis dahin drei Methoden zur Feststellung des Blutdrucks:

1. Die palpatorische, die von Strasburger (34) ausging,
2. die graphische, von Janneway (35) eingeführte und
3. die von Usskow und Recklinghausen (36) vorgeschlagene Oscillationsmethode:

diese letztere wurde auch für die präciseste gehalten.

Gleich nach Veröffentlichung der Korotkowschen (37) Methode erschienen auch Arbeiten, die die Richtigkeit und Anwendbarkeit der-



selben beleuchteten. Fellner (38) sagt bei der Vergleichung dieser Methode mit der palpatorischen und oscillatorischen, dass man sie für die beste halten müsse und sogar mit ihrer Hilfe die anderen Methoden controllieren könne. Fischer (39) hat in 82 pCt. seiner Vergleiche der Korotkowschen Methode mit den anderen die gleichen Resultate, in den übrigen 18 pCt. nur kleine Differenzen erhalten, nnd das wohl nur deshalb, weil in diesen Fällen die Untersuchungen nach der Oscillationsmethode eine gewisse Schwierigkeit boten. Zu denselben Resultaten kamen Lang und Manzwetow (40), Westenrück (41) und Zabel. Zabel und Schrumpf (42) empfehlen sie angelegentlichst als präcis und praktisch; ihre Meinung ist sehr wichtig, da die Zahl ihrer Vergleiche der Korotkowschen Methode mit den anderen die Zahl 1200 fast erreichte. Ganz vereinzelt steht die Meinung Müllers (43) da; dieselbe gründete sich aber nicht auf eigene Beobachtungen, sondern auf die Versuche desselben Fellner, der das Korotkowsche Verfahren so angelegentlichst empfiehlt. Die Ungenauigkett dieser Methode erblickt er darin, dass bei Fellner in den Vergleichen mit der Oscillationsmethode der Maximaldruck um 10 mm tiefer, der Minimaldruck um 10 mm bald höher, bald tiefer war; auf jeden Fall kann die Ansicht Müllers nicht in Rechnung gezogen werden, da sich dieselbe nicht auf seine eigenen Beobachtungen stützt.

Auf Grund dieser Ergebnisse aus der Literatur darf man also mit Fug schliessen, dass das Korotkowsche Verfahren an Präcision auch dieser besten Oscillationsmethode nicht nachsteht, dieselbe jedoch darin übertrifft, dass sie leichter und praktischer ist; ausserdem besitzt dieses Verfahren den gewaltigen Vorzug, dass es nicht nur den systolischen — statischen und diastolischen — seitlichen, sondern auch den diastolischen — statischen und systolischen — seitlichen Druck bestimmt. Wenn auch Westenrück (44) darauf hinweist, dass er mit dem Sphygmoskop von Pal all' diese Stadien des Druckes feststellen könne, so ist dies doch mit grossen Schwierigkeiten verknüpft und hängt sehr viel vom Subjectivismus des Beobachtenden ab.

Obgleich die Methode Korotkows schon von ihm selbst und Krilow beschrieben worden ist, so werde ich mir dennoch hier erlauben, sowohl das Verfahren selber, wie auch die dabei beobachteten Erscheinungen zu besprechen, da in weiterem auch so davon Erwähnung getan werden müsste, und auch deshalb, weil die Erklärung dieser Erscheinungen auch heute noch keine genügende Klarheit zeigt.

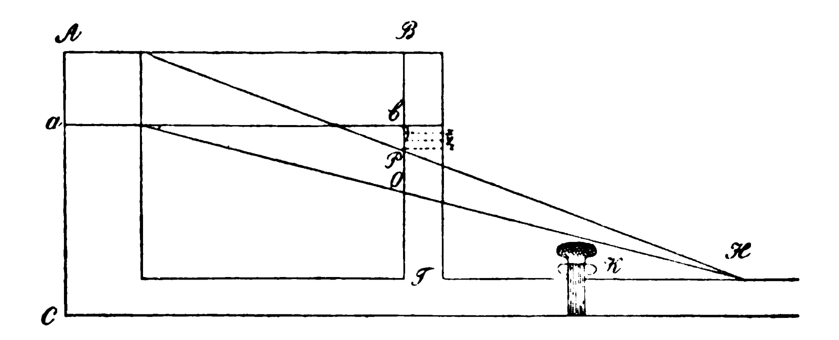
Die Manschette im Apparat von Riva-Rocci wird auf die Mitte der Schulter des zu Untersuchenden gelegt, das Phonendoskop auf die Brachialarterie unterhalb der Manschette an die Stelle, wo sie am besten gefühlt wird; dann wird in die mit einem Manometer verbundene Manschette aus einem Ballon so lange Luft eingeblasen, bis der Puls garnicht mehr wahrzunehmen ist; darauf wird die Luft allmählich herausgelassen und man verfolgt mit dem Phonendoskop die Lauterscheinungen in der Arterie, die in ihr entsprechend dem Sinken des Quecksilbers im Manometer entstehen. Am Beginn des Versuchs ist in der Arterie nichts zu hören, dann erscheinen — entsprechend dem Sinken des Quecksilbers im Mano-



meter und folglich auch des Druckes in der Manschette — Töne, die, sich immer verstärkend, in Geräusche übergehen, anfänglich kurze, dann ausgedehntere; die Geräusche werden wieder von Tönen abgelöst und alles endet mit dem Verschwinden jeglicher Lauterscheinungen. Entsprechend diesen Lauterscheinungen unterscheidet man eine Phase der Töne, eine Phase der Geräusche und eine Phase der zweiten Töne; der Anfang jeder Phase wie das Ende der letzten werden mit den Ziffern bezeichnet, die der Manometer um diese Zeit zeigt. Zuweilen bestehen die Lauterscheinungen ausschliesslich aus Tönen, in anderen Fällen fehlt die erste oder dritte Phase; in ganz seltenen Fällen treten dikrotische Lauterscheinungen auf, besonders in der ersten und zweiten Phase[1]).

Zur Erklärung der Lautphänomene, die in der Brachialarterie bei der Untersuchung des Blutdrucks nach der Korotkowschen Methode wahrgenommen werden, hat Janowski ein sehr anschauliches Schema des Blutkreislaufs vorgeschlagen, das diese Erscheinungen wirklich überaus gut erläutert.

Die bewegende Kraft AC stellt den Druck auf die Brachialarterie CH dar; diese wird comprimiert durch die Manschette des Apparates von



Riva-Rocci (auf dem Schema der Hahn K) mit seinem Manometer, der piesometrischen Röhre TB; AC muss = TB sein, da bei der Compression der Arterie durch die Manschette — oder auf dem Schema durch den Hahn K — der Manometer unbedingt den Druck zeigen muss, der im centralen Abschnitt der Arterie als der Fortsetzung der bewegenden Kraft AC besteht. Da diese bewegende Kraft während der Systole und Diastole um die Grösse Aa schwankt, so ist es klar, dass die eingetretenen Schwankungen der piesometrischen Röhre TB den Schwankungen der Röhre AC gleichen werden; d. h. Aa = Bb; mit anderen Worten, Bb wird die Amplitude der Schwankungen zwischen Systole und Diastole im centralen Abschnitt der Arterie, d. h. die Amplitude des statischen Druckes darstellen. Beginnen wir nun, Luft aus der Manschette entweichen zu lassen, so wird auch der Druck in ihrem Manometer — oder schematisch in der piesometrischen Röhre — auf x, y, r zu sinken beginnen, bis er an irgendeinen Punkt O kommt, wo die Flüssigkeit ganz frei durch den offenen Hahn hindurchtreten wird. Da in unserem Falle

1) Die messende Manschette am Apparat Riva-Roccis muss die Breite von 6 cm haben, da bei einer breiteren diese drei Phasen schwer zu unterscheiden sind.

die bewegende Kraft keinen continuierlichen Strom gibt, sondern einen solchen in Stössen, so wird sich in infolgedessen der Punkt O während der Systole bis zum Punkte P heben und folglich PO der Amplitude des seitlichen oder dynamischen Druckes gleich sein, wenn der Hahn K geöffnet ist, oder, was dasselbe ist, die Manschette des Apparates wird dem Blutfluss kein Hindernis bieten. Was die Linie Pb betrifft, so gleicht sie der Differenz zwischen der Amplitude des statischen und seitlichen Druckes.

Alle in der Arterie wahrzunehmenden Phänomene decken sich sehr gut mit diesen Punkten des Schemas. Wenn die Manschette des Apparats comprimiert und der Druck in derselben höher als der statische systolische TB ist, so befindet sich der periphere Teil der Arterie in erschlafftem Zustande, sobald aber der Druck in der Manschette zu fallen beginnt und unter den statischen systolischen sinkt, so überwindet die Pulswelle das Hindernis, indem sie die erschlafften Gefässwände spannt, und erzeugt einen Ton, der von der vehementen Anspannung der erschlafften Arterie herrührt. Diese während jeder Systole zu hörenden Töne werden um so deutlicher und reiner sein, je grösser die Differenz zwischen der schnellen An- und Abspannung des peripheren Abschnittes der Arterie ist, sie werden also nur in der Zeitperiode zu vernehmen sein, in der während der Diastole der Druck der Manschette den peripheren Teil von dem centralen Teil der Arterie trennt, oder, anders ausgedrückt, so lange der Druck in der Manschette grösser als der statische diastolische sein wird. Sobald aber entsprechend dem Nachlassen des Druckes in der Diastole die völlige Trennung des peripheren Gefässteiles vom centralen während der Diastole aufhört — wird die Reinheit des Tones sich zu trüben beginnen, eben dank der Verringerung der Spannungsdifferenz der Gefässwand während Systole und Diastole —, und dieser Ton geht in ein Geräusch über, das sich in weiterem immer steigert, indem es dann schon in das sogenannte Compressionsgeräusch infolge der Verengerung der Arterie übergeht; es wird also auch der Unterschied im Drucke innerhalb der Manschette vom Momente des Erscheinens der Töne bis zu ihrem Verschwinden der Amplitude des statischen Druckes entsprechen, d. h. jenes Druckes, der im centralen Gefässteil während der Systole und Diastole des Herzens besteht; er entspricht jenem Druck in den physiologischen Versuchen, der bei der Verbindung des durchschnittenen Gefässes mit dem Manometerrohr erhalten wird.

Das in der Arterie entstehende Geräusch wird so lange wahrgenommen werden, als der Druck in der Manschette den systolischen Druck in der Arterie während der Bewegung des Blutes übersteigt, d. h. es wird sich hier nicht um den statischen, sondern um den seitlichen Druck beim continuierlichen Strömen des Blutes oder den sogenannten dynamischen Druck handeln, den wir in physiologischen Versuchen dann erhalten, wenn der Blutdruck mit der Tförmigen Röhre gemessen wird. Sobald der Druck in der Manschette dem seitlichen systolischen gleichkommt, hört die Compression der Arterie während der Systole auf, das Geräusch verschwindet und an seiner Stelle erscheint der Ton. Die

Periode der Geräusche oder die zweite Phase gibt uns folglich das Sinken des Druckes von T b bis T P — gleich P b, d. h. den Unterschied zwischen dem diastolischen und dem systolischen seitlichen Druck. Bei weiterem Ablassen der Luft aus der Manschette wird der Druck in derselben kleiner als der seitliche systolische, aber grösser als der seitliche diastolische sein; die Arterie bleibt während der Diastole comprimiert, schlaff und erzeugt, indem sie während der Systole in den gespannten Zustand übergeht, den Ton, der das verschwindende Geräusch ablöst. Janowski (45) sagt:

„Die comprimierte und deshalb während der Diastole erschlaffte Gefässwand spannt sich schnell im Moment der Systole durch den intraarteriellen Druck, der den Druck der Manschette übersteigt. Als Effect dieser Spannung erscheint der Ton, — und vorher: „Der Durchschnitt des Gefässes erscheint während der Diastole verengert, und wenn kein Geräusch gehört wird, so wohl nur deshalb, weil in diesem Moment die Stromgeschwindigkeit eine ungenügende ist." Meiner Ansicht nach kann man das Erscheinen der Töne und die Abwesenheit der Geräusche in der dritten Phase nicht durch die schnelle Spannung der Gefässe im Moment der Systole und durch die ungenügende Schnelligkeit des Blutlaufs allein erklären, da doch dieselben Bedingungen auch am Ende der zweiten Phase vorhanden sind; mir scheint, dass die Abwesenheit der Geräusche und das Erscheinen der Töne im gegebenen Falle hauptsächlich von der Zeit abhängen, im Laufe deren das Blut durch die comprimierte und die freie Arterie geht, — und auch vom Unterschied in der Spannung um dieselbe Zeit. Betrachten wir die zweite Phase, die Phase der Geräusche, oder anders ausgedrückt, die Amplitude der Schwankungen des statischen diastolischen und des seitlichen systolischen Druckes, so sehen wir, dass das Geräusch hier, wie wir schon früher erwähnt haben, als ein durch die Verengerungen der Arterie veranlasstes erscheint, — eben weil die Arterie nicht nur während der Diastole, sondern auch während der Systole comprimiert ist; um diese Zeit ist der Druck in der Manschette grösser als der systolische seitliche.

In der dritten Phase comprimiert der Druck in der Manschette, dem systolischen seitlichen Druck in der Arterie gleichend, das Gefäss nicht mehr während der Systole, sondern während der Diastole, wo der Druck in ihr sinkt. In der zweiten Phase wird also die Arterie durch den Apparat comprimiert und erscheint nicht nur während der Systole, sondern auch während der Diastole verengert, im Laufe der dritten Phase unterliegt sie der Verengerung nur während der Systole, d. h. während einer um das Zweifache kürzeren Zeit. Die Kürzung der Zeitdauer eines Lautes fördert, wie bekannt, den Uebergang eines Geräusches in einen Ton, der also, genau genommen, dasselbe Geräusch, jedoch nur von geringerer Ausdehnung ist. Ausserdem hat bei der Bildung des zweiten Tones der Spannungsunterschied eine grosse Bedeutung: ist der Druck in der Manschette grösser als der seitliche systolische, d. h. während der zweiten Phase, so ist die Arterie comprimiert und deshalb auch sowohl während der Diastole, als auch der Systole erschlafft, wenn auch nicht in gleichem Grade; dank diesem Umstande werden die Schwin-



gungen ihrer Wände beim Uebergang aus einem Zustande in den anderen viel geringer sein, als da, wo sie nur während der Diastole comprimiert und erschlafft ist. Eigentlich treten hier dieselben Bedingungen ein, wie in der ersten Phase.

Also — die Kürzung der Durchtrittsdauer des Blutes durch eine verengerte Stelle und der Unterschied in der Spannung des während der Diastole verengerten und während der Systole freien Gefässes, die Verringerung der Blutlaufsgeschwindigkeit gar nicht erst zu erwähnen, bewirken das Erscheinen der zweiten Töne an Stelle der Geräusche. Diese Töne sind hörbar, so lange der Druck in der Manschette grösser als der seitliche diastolische sein wird, wenn die Arterie noch während der Diastole verengert ist, wenn aber der Druck in der Manschette dem seitlichen Druck — dem diastolischen gleichkommt, so hört die Verengerung der Arterie während der Diastole auf und alle Lauterscheinungen schwinden.

Die dritte Phase P O oder die Phase der zweiten Töne wird also beobachtet — bei der Verringerung des Druckes von PM bis OF, d. h. um den Unterschied des seitlichen Druckes zwischen Systole und Diastole bei der gewöhnlichen Blutströmung, — und stellt die Pulsamplitude dieses Druckes dar, der als dynamischer bezeichnet wird.

Mit diesem Korotkowschen Verfahren bestimmen wir die Amplitude des seitlichen Druckes, was eine bedeutende Differenz bei der Vergleichung mit der graphischen und oscillatorischen Methode ergibt. Die Mehrzahl der Forscher, die den Druck nach diesen Methoden feststellen, bestimmen die Pulsamplitude in Grösse B O, d. h. vom Moment des Erscheinens der ersten Schwankungen B auf dem Verzeichnis bis zum Eintreten der maximalen Ausschläge. Sie nehmen also für den maximalen Druck den statischen systolischen, für den minimalen den seitlichen diastolischen, d. h. sie glauben, dass einerseits der seitliche systolische Druck dem seitlichen diastolischen und andererseits der statische systolische Druck der Brachialarterie dem seitlichen systolischen der Subclavia gleicht. Eine solche Bestimmung des Druckes gründete sich auf physiologische Ergebnisse, die dafür sprachen, dass der Druck in den Arterien beim Uebergang von grossen zu kleineren Gefässen keine grosse Veränderung erfahre. Die letzten Versuche von Warypajew (46) haben nun allerdings gezeigt, dass dieser Unterschied kein so geringer ist, sondern sogar ziemlich bedeutende Dimensionen, von 10 bis 66 mm, besonders bei den grösseren Tieren, erreicht; wenn aber dem so ist, so kann man die Grössen T B und T P nicht für gleichartig halten und folglich auch die Bestimmung der Pulsamplitude auf dieser Unterlage nicht für besonders genau.

Wir können also bei Benutzung des Korotkowschen Verfahrens zwei Amplituden von Schwankungen feststellen, die statische B b und die dynamische P O; die erstere entspricht der in dem centralen Gefässabschnitt bestehenden propulsiven Kraft und weist auf die Arbeit des Herzens hin, die letztere entspricht der Differenz des seitlichen arteriellen Druckes zwischen Systole und Diastole der Gefässwände bei gewöhnlichem Blutlauf.



Bestimmen wir die dynamische Phase, so können wir auch über die Veränderung des Druckes auf der Peripherie urteilen; so muss z. B. bei Anwachsen des Hindernisses für den Blutstrom, d. h. beim Umdrehen des Hahnes K auf dem Schema, was einer Verengerung der Gefässe entspricht, diese Phase sich an Grösse der statischen Phase nähern, bei vollständigem Stillstehen des Blutlaufes ihr gleich sein, — und umgekehrt muss bei Verkleinerung des Hindernisses, der Erweiterung der Gefässe oder dem Oeffnen des Hahnes K auf dem Schema, diese Phase sich von der statischen entfernen und verkleinern.

Ausser diesen gewöhnlichen Lauterscheinungen werden auch andere wahrgenommen, die im Rahmen des Schemas nicht unterzubringen sind und einer Erklärung bedürfen. Janowski (47) unterscheidet alle besonderen Lautanomalien in folgender Weise: solche ohne Phase, mit einer Phase, zwei Phasen und drei Phasen. Die einphasige Anomalie besteht darin, dass entweder gar keine Töne, oder aber in allen Phasen nur Geräusche oder nur Töne wahrgenommen werden. Da diese Anomalien nur in Fällen hochgradiger Arteriosklerose vorkommen, so erklärt sie Janowski durch den Spasmus der Gefässmuskeln, der das Erscheinen der Töne bei verlangsamtem Blutlauf verhindert. „Dieses kann man durch Erscheinungen in der toten Natur illustrieren," sagt er. „Spannt man einerseits schnell eine gewöhnliche Leinwand, ein andermal eine ebensolche, aber mit Gummi getränkte, so erhält man im ersteren Falle einen Ton viel leichter als im zweiten, da das Gummi, das in diesem Beispiel die contrahierte Musculatur darstellt, die den Laut eben erzeugende schnelle Anspannung des Grundgewebes verhindert. Der Ton kann hier nur erzeugt werden, wenn die spannende Kraft die Elasticität des Gummis so sehr übertrifft, dass sie sie ohne Mühe überwindet. Genau so gibt eine Arterie mit spastisch contrahierter Musculatur nur dann einen Ton, wenn der intraarterielle Druck den Spasmus leicht überwindet und die bindegewebigen Bestandteile des Gefässes schnell zu spannen vermag."

Die zweiphasige Anomalie kann nur aus Geräuschen und zweiten Tönen, oder aber Tönen und Geräuschen ohne zweite Töne bestehen. Janowski erklärt dies im ersten Falle mit der Gleichheit des systolischen und diastolischen statischen Druckes und im zweiten Falle mit der Gleichheit des seitlichen systolischen und diastolischen Druckes, im weiteren hat er aber eine solche Erklärung abgelehnt, weil bei der Vergleichung der Lautmethode mit der oscillatorischen starke Schwingungen des Zeigers am Apparate von Recklinghausen im Laufe der dritten fehlenden Phase eintreten. Indem er das Fehlen der dritten Phase durch das Prävalieren der Muskelcontractionen gegenüber dem inneren Gefässdruck erklärt, kann er in solchem Falle unmöglich die Anwesenheit der ersten Töne verstehen, die doch durch einen ungleich kleineren Druck hervorgerufen werden; um dieser Schwierigkeit zu begegnen, lässt er eine Veränderung des Gefässtonus während eines Cyclus der Herzcontraction nach zwei Richtungen hin zu: unmittelbar nach der Systole in Hinsicht einer Vergrösserung und nach der Diastole als Verkleinerung. „Wenn die Gefässmuskeln," so sagt er, „in der ersten Phase einem



minimalen inneren Gefässdruck nachgeben, so müssen sie sich offenbar um diese Zeit in untätigem Zustande, in der zweiten Phase jedoch umgekehrt, in activem Zustande befinden. Einige physiologische Analogien gestatten auch, die Ursache solchen Unterschiedes mit grosser Wahrscheinlichkeit zu vermuten. Bekanntlich dient als Stimulus einer Contraction der glatten Muskeln — ihre Anspannung, für die Speiseröhre z. B. durch den Bissen einer Speise, für die Harnblase durch den Harn; für die Gefässmusculatur kann als Ursache einer Contraction die Erhöhung des Blutdruckes dienen."

Endlich die letzte, dreiphasige Anomalie; dieselbe stellt den sogenannten unendlichen Typus dar, der bei der Insufficienz der Aortenklappen vorkommt und von Janowski durch die grosse Spannungsdifferenz der Arterienwand bei Systole und Diastole erklärt wird, besonders, wenn man den eben ausgesprochenen Gesichtspunkt im Auge behält, nämlich die Schwächung des Tonus während der Diastole. Das ist in all den Fällen um so wahrscheinlicher, wo eine solche Anomalie auch ohne jede Veränderung in den Aortenklappen wahrgenommen wird, aber auch jedenfalls immer bei Vorhandensein von Pulsus celer.

Auf diese Weise erklärt Janowski die ganze Mannigfaltigkeit der Korotkowschen Phänomene durch die Möglichkeit rhythmischer Veränderungen des Gefässtonus während eines jeden Cyclus der Herzcontraction. Unter diesem Gesichtspunkt erklärt er auch das bekannte Experiment von Kronker und Hammel; dieser Versuch besteht darin, dass man beim Durchtreiben von defibriniertem Blut durch die Gefässe eben getöteter Tiere unter sonst gleichen Bedingungen dann eine grössere Schnelligkeit erzielen kann, wenn der Strom ein pulsierender ist, gegenüber dem Falle, wo dieser continuierlich und gleichmässig geht. Im ersten Falle trifft das Blut dank der Erschlaffung der Musculatur während der Pause bei der nächsten Systole ein geringeres Hindernis als im zweiten Falle, wo das Gefäss dank dem beständigen hohen Drucke die ganze Zeit über in contrahiertem Zustande bleibt.

Ausser diesen von Janowski erwähnten Anomalien gibt es noch eine, die eine immense Bedeutung für die Erklärung der Rhythmik der Gefässwand hat. Diese Anomalie trifft man sehr oft bei Patienten mit chronischer Nephritis in der Periode der Compensationsstörung und sie besteht darin, dass während der ersten und zweiten Periode die Lauterscheinungen sich verdoppeln.

Gewöhnlich besteht die Verdoppelung der Lauterscheinungen darin, dass im Anfang für einige Augenblicke ein Ton, dann aber zwei Töne erscheinen, die nach einiger Zeit abgelöst werden durch Ton-Geräusch und Geräusch-Geräusch; in weiterem gehen diese Phänomene in einfaches Geräusch über, die zweiten Endtöne und alle Lauterscheinungen verschwinden.

Bei der Untersuchung des Blutdruckes hörte ich an Nephritikern diese Anomalie fast in 85 pCt.; fast immer verlor sich dieselbe bei Wiederherstellung der Compensation und nach Schwinden des Eiweisses aus dem Harn.

Diese merkwürdige Erscheinung interessierte mich sehr und ich beschloss, zu ihrer Aufklärung die Hilfe des Sphygmographen in Anspruch



zu nehmen; ich verfuhr dabei in folgender Weise: Auf die Schulter wurde die Manschette des Apparates von Riva-Rocci gelegt, die Lauterscheinungen in der Brachialarterie ausgehorcht und in derselben Zeit eine sphygmographische Curve des Pulses aufgenommen, d. h. es wurde dieselbe Methode angewandt, wie dies bei der Feststellung des Blutdruckes nach dem graphischen Verfahren der Fall ist. Am Anfange des Versuchs, d. i., solange die Arterie durch die Manschette des Apparats stärker comprimiert wird, als der systolische statische Druck ist, werden keine Lauterscheinungen vernommen und die Feder des Sphygmographen bleibt ruhig, aber entsprechend dem Sinken des Druckes in der Manschette wird dann ein Ton vernommen und nach einigen Augenblicken beginnt die Feder des Sphygmographen eine Curve zu beschreiben, welche nach Massgabe der Verringerung des Druckes immer deutlicher wird; bald nach dem Tone erscheinen die Doppeltöne und um diese Zeit an der Pulscurve ein Anakrotismus, zuerst an der Basis der aufsteigenden Linie, dann mit dem Wachsen der Curvenhöhe sich immer mehr dem Gipfel nähernd. Die Pulscurve zeigt zwei Gipfel und nach dem Verschwinden der Doppellauterscheinungen wird auch kein Anakrotismus mehr beobachtet und die anakrotische Erhöhung wird katakrotisch. In anderen Fällen werden gleich anfänglich nicht ein Ton, sondern gleich zwei gehört, oder endlich auch Ton und Geräusch, die in Geräusch-Geräusch übergehen. Manchmal werden diese Doppellauterscheinungen noch einige Zeit nach dem Katakrotischwerden der Pulscurve vernommen. Die normale Curve ohne Compression der Arterie stellt sich bei solchen Kranken als ziemlich charakteristisch für den erhöhten Druck dar. Bekanntlich sieht man gewöhnlich auf dem absteigenden Teil der Pulscurve drei katakrotische Erhöhungen, eine deutlich ausgeprägte in der Mitte und zwei weniger ausgeprägte, die eine zur Spitze der Curve hin, die andere nach unten; die mittlere wird die katakrotische, die obere prädikrotische und die untere die postdikrotische genannt. Die prädikrotische Welle ist besonders bei diesen Kranken sehr nahe am Gipfel und deutlich ausgeprägt. Eine solche Curve ist im übrigen auch charakteristisch für Aortenaneurysma, Bleikolik und für einige psychische Erkrankungen.

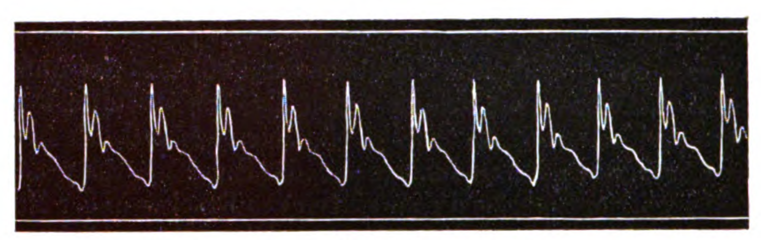
Ich bringe als Beispiel umstehend einige dieser Curven: Die erste stellt eine Arterie ohne Compression durch die Manschette dar, die zweite Curve eine comprimierte Arterie, wobei der Druck der Manschette allmählich sinkt, die dritte endlich zeigt eine Arterie unter der beständigen Compression durch jenen Druck, der die Doppeltöne wahrnehmen lässt.

Sehen wir uns diese Curven an, so bemerken wir, dass die normale Curve ohne Compression hoch erscheint, die prädikrotische Welle deutlich ausgeprägt ist und sehr nahe am Gipfel der Curve steht; manchmal ist sie dem Gipfel so nahe gerückt, dass derselbe sich als doppelt darstellt. Aus der zweiten Curve kann man ersehen, auf welche Weise eine solche Zweiteilung des Gipfels entsteht: sie entsteht in einem bestimmten Moment der Compression der Arterie, wenn die anakrotische Erhöhung sich dem Gipfel der Curve nähert.

Bei solchen Kranken kann man also bei der Pulscurvenaufzeichnung sogar unter normalen Bedingungen den sogenannten Pulsus bisferiens er-

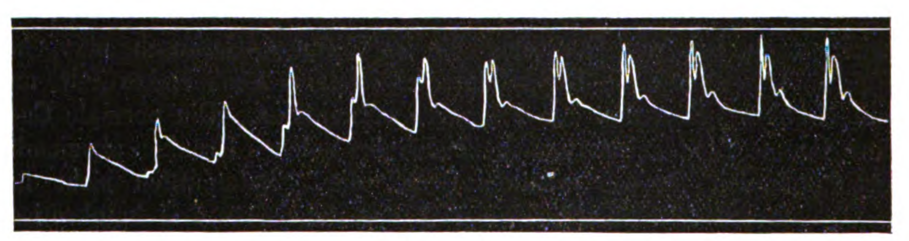


halten, d. h. die Pulscurve mit dem Doppelgipfel. Das wird dann geschehen, wenn die Pelotte des Sphygmographen die Arterie stark comprimieren und solche Bedingungen erzeugen wird, wie sie bei uns vorhanden sind.



Curve 1.

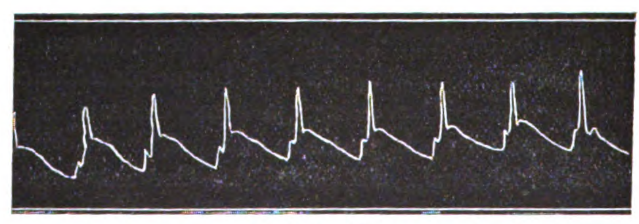
Es fragt sich nun, woher denn diese Erscheinung des Anakrotismus des Pulses bei der Compression der Arterie rührt. Nach Landois pflegt der Anakrotismus in den Fällen vorzukommen, wo die Einlaufsdauer des Blutes bedeutend grösser ist als die einer elastischen Schwingung des Gefässes, und deshalb findet man ihn in folgenden von Landois in seiner Physiologie angeführten Fällen:



Curve 2.

1. Bei Vergrösserung der Menge des herausgeschleuderten Blutes,
2. bei Schwächung der Gefässspannkraft,
3. bei Verlangsamung des Bluteinlaufs und endlich
4. bei Insufficienz der Aortenklappen.

Man könnte gewiss durch einige dieser Bedingungen auch unseren Anakrotismus erklären, wie sollte man da aber jene doppelten Lauterscheinungen deuten, die um diese Zeit in der Arterie gehört werden; man darf doch nicht annehmen, dass die Verdoppelung des Tones von der elastischen Schwingung herrührt, da diese doch nicht eine Kraft entwickeln kann, die fast dem statischen systolischen Druck in der Arterie gleich wäre.



Curve 3.



Der Doppelton kann hier natürlich nur von einer Doppelwelle herrühren, die sich also auch auf der Pulscurve als Anakrotismus darstellt; entsprechend dem Sinken des Druckes auf die Arterie, schwindet dieser Anakrotismus zuguterletzt und geht in die prädikrotische Welle über, die weder zweiten Ton noch Geräusch gibt. Dem könnte man folgendes entgegenhalten: Warum zeigt sich diese vom Centrum kommende Doppelwelle bei normalen Bedingungen nicht auf dem aufsteigenden Teil der Curve an? Man könnte dies durch die Einlaufsgeschwindigkeit des Blutes erklären: die nicht comprimierte Arterie wird von der ersten Welle sehr schnell gespannt, die zweite Welle erscheint, wenn die erste im Schwinden begriffen ist, auch ist bei der Compression der Arterie die Einlaufsdauer des Blutes eine grössere; deshalb wird die zweite Welle die Möglichkeit haben, auf der Curve höher als die erste zu erscheinen, so als wenn sie sich auf deren Abscisse setzte.

Also — sowohl die Erscheinungen des Doppeltons, wie auch der um diese Zeit entstehende Anakrotismus sind gewissermassen als eine vom Centrum kommende Ergänzungswelle zu verstehen, ebenso muss man die prädikrotische Welle, die der anakrotischen Erhöhung der comprimierten Arterie entspricht, durch eine zweite Welle erklären, die aber nicht allein durch die elastische Schwingung der Gefässwand bedingt wird; wäre sie nur von dieser verursacht, so könnte sie nicht das Blut durch eine Arterie stossen, die von der Manschette mit einer dem systolisch statischen Druck gleichen Kraft comprimiert wird, da doch die Kraft der elastischen Schwingung kleiner sein muss als die Kraft, die diese Schwingung hervorgerufen hatte.

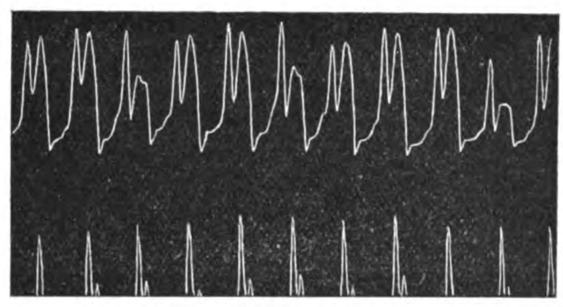
Wie ist nun diese zweite, vom Centrum kommende Welle zu verstehen? Hier sind nur folgende Erklärungen möglich: entweder ist dies eine Ergänzungscontraction des Herzens, die von einigen Klinikern und Physiologen besonders bei einem gewissen Hindernis für den Blutlauf angenommen wird — oder aber man muss diese Welle für eine selbständige rhythmische Contraction der Gefässe halten, die an der Aorta beginnt, sich peristaltisch längs aller Gefässe fortpflanzt und mit der elastischen Schwingung der Gefässe zusammenfällt — oder man müsste endlich annehmen, dass der Gefässtonus sich während jeder Herzcontraction ändert und der von der elastischen Schwingung stammenden Welle die Möglichkeit gibt, den Ergänzungston im Gefäss zu erzeugen. Man muss durchaus die Möglichkeit zugeben, dass diese zweite, vom Centrum kommende Welle von einer Ergänzungscontraction des Herzens herrührt. Prof. Tschirjrew (48) hat an Tieren solche Ergänzungscontraction bei erschwerter Entleerung der Ventrikel erhalten. Genau so dachte D'Espine (49) in Genf, nach dessen Meinung die normale Systole des Herzens sich in zwei Ansätzen vollzieht, d. h. eine doppelte Contraction der Ventrikel darstellt; eine solche doppelte Systole ist bei einigen Krankheiten besonders scharf ausgeprägt und erscheint auf der Pulscurve in Form des Pulsus bisferiens.

Graham Stell (58) und Lewis (59) haben diese ausgeprägte prädikrotische Welle sogar mit dem Finger gefühlt, haben aber dieser Erscheinung keine Erklärung gegeben. Roya und Adami (60) halten sie



zusammen mit Marey für eine Restwelle des Ausfliessens, Grashey und Mackenzie erblicken in ihr ein Artefact, das auf Mängel des Apparats zurückzuführen sei. Frey und Krehl (61) ebenso Kries (62) und M. Janowski halten sie für eine ebensolche reflectierte Welle wie die dikrotische. Wir sehen also, dass es eine genügende Erklärung derselben eigentlich nicht gibt. Wenn man aber diese Welle von der Ergänzungscontraction herleiten wollte, weshalb kann man dann bei der von Obraszow beschriebenen Bisystole keine Verstärkung dieser Welle und keine Doppeltöne bei der Compression der Arterie finden?

Eine solche Bisystole habe ich nicht nur bei Aorteninsufficienz, sondern auch bei Stenose und Insufficienz der Mitralklappe gesehen, habe aber weder eine Verstärkung der prädikrotischen Welle noch Doppeltöne bemerkt. Ich führe als Beispiel eine von diesen Curven an.



Curve 4.

Andererseits hatte ich manchmal die Gelegenheit, bei Aorteninsufficienz einen Doppelton an der Arteria cruralis zu beobachten, auch bei der Compression der Brachialarterie eine solche Spaltung des Tones, aber weder auf der Pulscurve noch auf der Curve der Herzschläge konnte man eine Doppelcontraction oder eine Verstärkung der prädikrotischen Welle erhalten. Man kann also nach diesen Ergebnissen schliessen, dass die prädikrotische Welle mit der Ergänzungscontraction des Herzens nicht in Beziehung zu bringen ist. Wenn man ungeachtet dieser Beweise die Welle dennoch als eine durch die Herzcontraction ergänzte ansprechen wollte, wie könnte man dann das Erscheinen einer so vehementen Welle und eines solchen Pulses erklären, welche so charakteristisch sind bei chronischer Nephritis und Aortenstenose, wo eine Erschwerung der Ventrikelentleerung einerseits wegen Herzhypertrophie, andererseits wegen des Aneurysmas vorliegt; bei letzterem kommt bekanntlich in der Mehrzahl der Fälle keine Hypertrophie vor, was zuerst von Stokes festgestellt und von einer Reihe anderer Forscher bestätigt worden ist: Bamberger im Jahre 1857, Colberg-Rey 1870, Federici 1875, Kerniny 1885, Schmidt 1887, Sahi-Schatilow (50).

Wenn die Verstärkung dieser Welle, die sich in der Form des Pulsus bisferiens, bisweilen sogar in der Form des Pulsus anacrotus darstellt, von dem erhöhten Druck und der Hypertrophie des Herzens herrührt, so müsste diese Welle bei den entgegengesetzten Bedingungen kleiner werden oder ganz schwinden, aber wir sehen sie umgekehrt be-

sonders stark bei Aneurysma ausgeprägt, wie das bei Schatilow der Fall ist, wo weder eine Hypertrophie des Herzens noch eine Erhöhung des Blutdruckes beobachtet werden konnte. Zudem werden die gleichen Curven auch bei Psychosen in der Periode der stärksten Bewusstseinstrübung aufgezeichnet, was von vielen Forschern, besonders von Ssokolski (63) festgestellt worden ist; Hypertrophie des Herzens und besonders Erhöhung des Druckes wurden dabei nicht beobachtet.

Ausserdem habe ich bei meinen Patienten niemals das Schwinden des Anakrotismus bemerkt, wenn ich bei der Compression den Blutdruck mit Nitroglycerin und Amylnitrit herabsetzte. Es ist also klar, dass verschiedene Ursachen in gleicher Weise auf die starke Vergrösserung der prädikrotischen Welle wirken; wenn dem so ist, so darf man aber auch das Herz nicht als Ursache dieser Welle betrachten, da es sie weder bei Hypertrophie mit Vergrösserung des Druckes, noch bei Fehlen derselben vergrössern kann.

Auch die cardiographischen Curven, die ich bei meinen Nephritikern erhalten habe, geben keinen Hinweis auf eine solche Ergänzungscontraction des Herzens.

Wir sehen also, das alles darauf hinausgeht, den letzten zwei Voraussetzungen recht zu geben, nämlich, dass diese Welle das Resultat der elastischen und activen Contractionen der Gefässwand darstellen, wie wir sie in bestimmten Erkrankungen, auch in unseren Fällen, besonders scharf ausgeprägt sehen. Charakteristisch ist der Umstand, dass bei Nephritikern eine solche Verstärkung dieser Welle in der Periode der Compensationsstörung beobachtet wird und dass dieselbe bei Besserung der Kranken auf den Normalzustand zurückgeht.

Erscheint eine solche Verstärkung der Welle und mit ihr das Wachsen der activen Tätigkeit der Gefässwand als Resultat einer besonderen biologischen Accommodation des Organismus bei verschiedenen Erkrankungen, oder aber ist es ein krankhafter Zustand der Gefässwände? Dies ist einstweilen schwer zu sagen. Man kann natülich auch nicht die zweite Voraussetzung negieren, die, wie schon früher gesagt, darin besteht, dass diese zweite Welle, die sich auf dem absteigenden Teil der Pulscurve als dikrotische Erhöhung kundgibt und dabei die Verdoppelung der Töne in der comprimierten Arterie bedingt — dass also diese Welle als vom Centrum kommend zu betrachten ist und das Resultat der activen Contraction des Gefässes plus elastischer Contraction der Gefässwand darstellt. Diese Contraction beginnt aller Wahrscheinlichkeit nach an der Aorta und setzt sich wellenförmig zur Peripherie fort, indem sie eine Reihe fortgesetzter Contractionen verschiedener Abschnitte des Gefässsystems hervorruft. Es ist möglich, dass als Anstoss zu dieser wellenförmigen Contraction jedesmal ein neues Quantum Blut dient, das als Stimulus für die Muskeln und die in ihnen eingeschlossenen Nervencentren erscheint. Eine Analogie hierzu findet man in der Speiseröhre, wo ein Bissen einer Speise den Stimulus einer Muskelcontraction ausmacht, und in der Harnblase, wo die Ueberfüllung der Blase mit Harn dasselbe bewirkt.

Man muss die Deutung der Pulscurve nach diesem neuen Gesichts-



punkt zur Rolle des activen Gefässsystems als abweichend bezeichnen und sich vorstellen, dass die prädikrotische Welle nicht nur die elastische Schwingung des Gefässes ist, auch keine künstliche Erhöhung durch Mängel des Apparates, wie Mackenzie (51) meint, sondern dass sie auch eine Aeusserung der activen Contraction der Gefässwand ist.

Unter dem Gesichtspunkt dieser neuen Theorie des Blutkreislaufs interessierte es mich nun, zu erfahren, wie wohl die Gefässe auf diese oder jene Manipulation reagieren würden, wenn man die vom Herzen kommende präpulsive Kraft ausschaltete; ich stellte deshalb eine Reihe von Versuchen mit activer und passiver Hyperämie an, Factoren, die bekanntlich auf die Gefässwände starken Einfluss haben. Für diesen Zweck habe ich mich ausser der Methode von Korotkow zur Feststellung des Blutdrucks auch noch der Methode von Janowski-Ignatowski zur Feststellung der Blutlaufsgeschwindigkeit bedient, und da die gleichzeitige Blutdruckmessung an zwei Stellen des Arterienrohrs eine genauere Orientierung über den Zustand der peripheren Gefässe gestatten, habe ich noch die Messung des Blutdrucks in einer Fingerarterie mit dem Tonometer von Gärtner vorgenommen.

Ich halte es für notwendig, das Verfahren für die Bestimmung der Blutlaufsgeschwindigkeit zu beschreiben, da seit seiner Veröffentlichung im Jahre 1907 einige Veränderungen an ihm durch Dr. Djakow vorgenommen worden sind.

Die Bestimmungstechnik dieser Methode besteht in folgendem: Man nimmt einen Apparat von Riva-Rocci, der sich von dem gewöhnlichen durch einen gläsernen Hahn unterscheidet, der die Manschette mit dem Manometer verbindet; öffnet man den Hahn und lässt den Druck im Manometer und in der Manschette bis zu einer bestimmten Höhe steigen, so kann man nach Schliessen des Hahns den Druck in der Manschette einige Zeit auf derselben Höhe erhalten. Der andere Teil des Apparates besteht aus einem federnden Manometer, der dauerhafter ist und auch grösseren Druck entwickeln kann; dieser Manometer ist durch einen Gummischlauch mit einer solchen Manschette verbunden, wie wir sie beim Apparat von Riva-Rocci haben. In der Mitte des Gummischlauches befindet sich ein Hahn von folgender Structur: Im Stöpsel des Hahnes befindet sich ein durchgehender Kanal, der parallel dem Griffe des Hahnes verläuft; ein anderer Kanal kommt von der Peripherie des Stöpsels in verticaler Richtung auf den ersten zu, biegt aber, ohne ihn zu erreichen, zum freien Ende des Stöpsels ab und tritt auch da heraus. Wird der Griff eines solchen Hahnes in die Verlaufsrichtung des Schlauches gestellt, so verbindet der durchgehende Kanal den Manometer mit der Manschette, und der Druck des Manometers wird auf die Manschette übertragen; dreht man den Griff des Hahnes um 90°, so isoliert man den Manometer, gleichzeitig wird aber die Oeffnung des verticalen Kanals gegenüber der Oeffnung des Schlauches stehen, der mit der Manschette verbunden ist, und die Luft wird aus dieser momentan nach aussen entweichen können. Wenn man in der ursprünglichen Stellung des Griffes in der Verlaufsrichtung des Schlauches den Griff auch um 90°, aber nach der entgegengesetzten Richtung dreht, so



würde die Manschette isoliert, und die Luft des Manometers durch den verticalen Kanal entweichen. In dieser Weise kann man durch Drehungen am Hahn je nach Bedürfnis den Druck in der Manschette sehr schnell steigern oder ihn auf den Nullpunkt bringen.

Der dritte Teil des Apparates besteht aus zwei Cylindern, einem grossen von ungefähr 4 Litern Inhalt und einem kleineren, im Umfange von 50 ccm. Der erste Cylinder ist dazu bestimmt, die Hand des zu Untersuchenden aufzunehmen, der kleinere, um das aus dem grossen Cylinder überfliessende Wasser zu sammeln und zu messen. 2 cm unterhalb des Randes hat der grosse Cylinder eine Oeffnung, durch die ein gläsernes Abflussrohr von 1 cm Durchmesser führt, das mit Hilfe eines Kautschukpfropfens fest in die Oeffnung eingefügt ist; die Röhre wird etwas höher als vertical eingestellt, um ein capillares Ausfliessen der Flüssigkeit zu vermeiden.

Während des Versuchs müssen sich diese beiden Cylinder neben dem Untersuchenden auf einem besonderen Tischchen befinden und auf einem anderen Tisch der Apparat von Riva-Rocci, ferner der mit einer Manschette verbundene Federmanometer und ein mit den Manometern verbundener Gummiballon zum Einpumpen von Luft in diese Manometer. Ausserdem muss der Experimentierende eine Uhr an einem Armbande der linken Hand tragen. Ist alles an seinem Ort, dann wird Wasser von indifferenter Temperatur in den grossen Cylinder bis zum Niveau des Abflussrohres gegossen, der Untersuchte setzt sich und der Untersuchende nimmt vor ihm Platz. Das Hemd wird vom Arm gezogen und auf die Schulter werden zwei Manschetten von Riva-Rocci gesetzt, die eine in der Nähe des Herzens mit dem „centralen“ Federmanometer, die andere in der Nähe der Peripherie mit dem „peripheren“ Quecksilbermanometer. Man lässt dann den Untersuchten den Arm zur Entleerung der Venen hochheben und pumpt gleichzeitig Luft in den Federmanometer, nachdem man den Hahn des Gummischlauches so gestellt hat, dass zwischen Manometer und Manschette keine Verbindung besteht; sobald der Druck im Manometer ungefähr 350 mm anzeigt, verbindet man durch eine ganz schnelle Drehung des Hahnes den Manometer mit der Manschette. Die Arterie wird in diesem Moment abgeschlossen sein und der Blutlauf in derselben aufhören; dann lässt man den Untersuchten die Hand zur Faust ballen und sie so in den Cylinder tun, dass die Enden der Metacarpalknochen sich auf den Boden des Cylinders stützen; das verdrängte Wasser wird durch das Abflussrohr den Cylinder verlassen, bis die Höhe der Abflussrohröffnung wieder erreicht ist. Während der Untersuchte die Hand in den Cylinder senkt, wird in den mit der peripheren Manschette verbundenen Manometer Luft eingetrieben und der Druck in demselben auf ca. 50 mm gebracht, dann der Hahn geschlossen, so dass wir während der ganzen uns notwendigen Zeit einen Druck auf die Hand in Stärke von 50 mm haben werden. Und so — lassen wir Luft aus der ersten Manschette entweichen — fliesst das Blut in die Arterie, der Rückfluss durch die Venen wird jedoch durch die zweite Manschette verhindert. Es muss genau darauf gesehen werden, dass der durch beide Manschetten comprimierte Arm



im Wasser des Cylinders ganz unbeweglich steht und die Ränder des Cylinders nicht berührt; geht kein Wasser mehr durch das Abflussrohr, so stellt man unter dieses den kleineren, graduierten Cylinder, lässt durch eine Umdrehung des Hahnes die Luft aus der centralen Manschette mit einem Mal entweichen und notiert diesen Moment nach der Uhr.

Im Augenblick der Entleerung der Manschette öffnet sich die Arterie, das Blut fliesst in die Extremität, ohne die Möglichkeit eines Rückflusses durch die Venen zu haben, da diese von der peripheren Manschette comprimiert sind; auf diese Weise wird sich der Umfang der Extremität um die Menge des einfliessenden Blutes vergrössern und das dadurch aus dem Cylinder gedrängte Wasser durch das Abflussrohr austreten und sich im kleinen Cylinder sammeln. Nach 10 Sekunden wird durch eine Umdrehung des Hahnes der Druck in der centralen Manschette mit einem Male auf die frühere Höhe gebracht und dadurch ein weiterer Zufluss von arteriellem Blut unterbunden, dann wartet man einige Zeit, bis das Wasser aus dem Abflussrohr zu fliessen aufhört, und misst darauf die Menge des in dem kleinen Cylinder gesammelten Wassers. Da das Blut keiner Comprimierung unterliegt, wird die Menge des ausgeflossenen Wassers der Menge des in die Extremität geströmten Blutes gleich sein. Diese Menge wird auch auf die Schnelligkeit hinweisen, mit der die Extremität durch die Blutmenge des gegebenen Umfanges in 10 Secunden erfüllt wird. Kennt man den Umfang der versenkten Extremität, so kann man diese Schnelligkeit auf eine Einheit bringen, d. h. sie für die Schnelligkeit in der Minute und für den Umfang eines Liters berechnen; so wird z. B. bei der Schnelligkeit = 30 ccm Wasser in 10 Secunden und einem Umfang der Extremität von 1000 ccm die auf eine Einheit gebrachte Schnelligkeit gleich sein:

$$\frac{30 \cdot 1000 \cdot 60}{1000 \cdot 10} = 180 \text{ ccm.}$$

Ich habe mich in meinen Versuchen dieser Formel nicht bedient.

Die Methodik der Geschwindigkeitsmessung ist, wie wir sehen, sehr einfach, nur erfordert sie grosse Aufmerksamkeit und Gewöhnung, da der Untersuchende zugleich auf viele Punkte achten muss. Man muss viele Untersuchungen gemacht haben, um sich eine gewisse Schablone zurechtzulegen, die genaue Resultate garantiert.

Wie jede klinische Methode hat auch diese ihre Mängel, auf die die Forscher selber hinweisen; hier fallen aber nicht die absoluten Ergebnisse so sehr ins Gewicht, wie die relativen bei ein und demselben Individuum unter dem Einfluss verschiedener Ursachen.

Ich wende mich nun meinen Untersuchungen zu, lasse aber eine Reihe von Forschern unerwähnt, die an der Bestimmung des Blutdrucks bei Einwirkung verschiedener Factoren auf die Gefässe gearbeitet haben, da sie von Boschowski des Näheren angeführt sind; ich muss aber erwähnen, dass sie alle, in ihrer Zahl auch Boschowski, nur den systolischen Druck festgestellt haben, nicht aber den seitlichen. Was die letzte Arbeit von Krylow (52) betrifft, so hat er zwar die Untersuchungen nach der Methode von Korotkow vorgenommen, doch sind



seine Versuche ganz anders eingerichtet und schliessen in der Mehrzahl der Fälle einerseits Einflüsse einer centralen Ursache, d. h. des Herzens, andererseits Einflüsse rein äusserer, zufälliger Ursachen nicht aus; zudem arbeitete er bald an Reconvalescierenden, bald an Kranken, was natürlich einen ungeheuren Einfluss auf das Resultat der Beobachtungen haben musste. Ich möchte z. B. auf Neurastheniker hinweisen, gegen die man sich in Anbetracht der häufigen Störungen der vasomotorischen Sphäre mit grosser Vorsicht verhalten muss, was aus der letzten Arbeit von Kurkowski zu ersehen ist.

Meine Beobachtungen wurden an völlig gesunden Menschen im Alter von 21—24 Jahren ausgeführt, wobei viele aus der grossen Menge der Beobachtungen von mir nicht in Rechnung gezogen wurden, da sie an sehr leicht erregbaren Individuen gemacht worden waren. Die an ihnen im Laufe mehrerer Tage vorgenommenen Untersuchungen hatten verschiedene Resultate der Druckverhältnisse an demselben Individuum ergeben, so dass ich schliesslich für meine Zwecke jeden zu Untersuchenden einer Vorprüfung mit denselben Manipulationen unterwarf, die ich später beim richtigen Versuch anwandte. Wenn mehr oder weniger gleichmässige Resultate des Druckes erzielt worden waren, habe ich den Untersuchten auch dem Hauptversuch unterworfen, im entgegengesetzten Falle wurde er davon ausgeschlossen.

Der Versuch hat gezeigt, dass die ersten Messungen des Blutdrucks infolge der Reizung der Haut durch die Manschette und der spasmatischen Contraction der Arterien keine genauen Ziffern ergibt; die zu Untersuchenden wurden deshalb an drei bis vier Tagen vor dem Versuch an diese Reizung gewöhnt: jeden Tag wurde die Blutdruckmessung einige Male eine Stunde lang vorgenommen und zwar unter denselben Bedingungen wie später bei den Hauptversuchen.

Die Beobachtungen wurden von uns immer um eine bestimmte Zeit und in einem besonderen Zimmer vorgenommen; dieses Zimmer muss von den anderen Räumen genügend isoliert sein, damit kein Laut während des Versuchs in dasselbe dringen kann. Dies muss aus Rücksicht darauf geschehen, dass irgend ein Geräusch von aussen her, wie Klopfen, Türschlagen und Aehnliches während des Versuchs sofort eine Abweichung der Ziffer des Blutdrucks zeigt — und das auch dank denselben Vasomotoren. Ausserdem muss natürlich auch vor Beginn und während der Untersuchung darauf geachtet werden, dass der Untersuchende keinen Anteil am Versuche nimmt; jede Anspannung seiner Aufmerksamkeit beeinflusst den Blutdruck, ebenso irgend eine, wenn auch noch so kleine Verschiebung in der Anlage des Versuches.

Die Lage der Extremität, an der die Untersuchung vorgenommen wird, muss stets bei allen Manipulationen die gleiche sein. Die Blutdruckmessung hat gezeigt, dass eine Umstellung des Armes nach dieser oder jener Seite, nach oben oder unten sich sofort im Drucke kundgibt; deshalb erwähne ich auch hier diese kleine Einzelheit. — Vor Beginn eines jeden Versuches wurde der Arm des zu Untersuchenden mehrere Male in kleinen Zwischenräumen mit der Manschette comprimiert, dann wurde nach einer halben Stunde zum Versuch geschritten. Die Messungen



wurden sowohl an der Extremität vorgenommen, die dem Versuch unterlag, wie auch an der anderen, zum Zweck des Vergleichens. Da es ausserdem im Verfolg unseres Zweckes lag, den centralen Einfluss des Herzens nach Möglichkeit auszuschalten, so musste die ganze Zeit über auf den Puls geachtet werden und wenn derselbe im Drittel einer Minute um 2—3 Schläge sich beschleunigte, so wurde die Beobachtung abgebrochen und der Versuch nicht in Rechnung gezogen. Solcher Fälle gab es eine grosse Menge. Die Versuche wurden bei Stauungshyperämie, bei Gymnastik, Erwärmung und Abkühlung der Extremitäten vorgenommen.

Versuche mit passiver Hyperämie.

Die passive Hyperämie wurde durch Anlegen eines Schlauches an die Extremität nach dem Bierschen Verfahren erzeugt; diese Binde vertauschten wir mit der Manschette vom Apparat Riva-Roccis, die mit dem Manometer verbunden war, so dass man den Druck in einer beliebigen Höhe festlegen konnte. Um den Einfluss einer Umfangsvergrösserung der Extremität bei ihrer Stauung auszuschalten, wurde der Biersche Schlauch bald oberhalb der Manschette placiert, die von dem den Blutdruck messenden Manometer ausging, bald unterhalb derselben, und die Messungen wurden in beiden Fällen vorgenommen. Gleichzeitig erfolgten die Blutdruckmessungen auch am anderen Arm. Diese Messungen wurden je dreimal vor der Hyperämie und während derselben ausgeführt, wobei die Abstände zwischen den einzelnen Messungen drei Minuten betrugen; aus diesen drei Messungen wurde eine mittlere genommen. Der Druck in der die Hyperämie erzeugenden Manschette wurde fortgesetzt um fünf Millimeter niedriger als der diastolische seitliche Druck gehalten. Die Erzeugung der Stauungshyperämie beanspruchte 20 Minuten vor Beginn des Versuches.

Betrachten wir die erhaltenen Resultate, so tritt uns vor allem die gewaltige Differenz entgegen, die die Untersuchung der Stauungshyperämie je nach Lage der die Stauung hervorrufenden Binde, oberhalb oder unterhalb der Manschette von Riva-Rocci, zeigt. Es erweist sich, dass bei Anordnung der Binde oberhalb der Manschette alle Ziffern der Lauterscheinungen sich erhöhen, es steigt sowohl der statische, wie der seitliche Druck. Man erhält dieselben Ergebnisse, die wir bei Krylow und Rasumow finden; Krylow erzielte die Stauungshyperämie mit derselben Manschette, mit der er den Blutdruck gemessen hatte und Rasumow legte einfach den Bierschen Schlauch oberhalb der Druckmessungsstelle. Ausserdem erzeugte Krylow die Stauungshyperämie mit einem Druck der Manschette, der dem beim Erscheinen von Geräuschen gleich war; schon abgesehen davon, dass ein solcher Druck die Arterie verengerte, erfuhr auch der ganze Versuch eine Veränderung, als mit Herabsetzung des Druckes unter den die Geräusche erzeugenden Druck, gleichzeitig doch auch der die Stauung erzeugende Druck der Manschette herabgesetzt wurde. Gewöhnlich bestanden seine Versuche darin, dass in die Manschette von Riva-Rocci Luft bis zum oben erwähnten Drucke hineingetrieben wurde und dann nach Verlauf eines gewissen Zeitabschnittes, nachdem die Stauung erzielt war, der Druck

in der Manschette über den systolischen hinaus gesteigert wurde — dann wurde die Messung vorgenommen. Alle von ihm erzielten Ergebnisse haben deshalb in dieser Beziehung keine besondere Bedeutung.

Wir erhalten im Gegenteil ganz andere Resultate, wenn wir die Manschette des Apparats von Riva-Rocci oberhalb der die Stauungshyperämie erzeugenden Binde placieren; offenbar ist der Unterschied in den von uns erzielten Ziffern des Druckes auf die Umfangsvergrösserung der Extremität zurückzuführen. Legen wir die comprimierende Manschette oberhalb der den Druck messenden Manschette, so vergrössern wir damit den Umfang der Extremität, zugleich muss sich aber auch die zur Compression des aufgetriebenen Gewebes nötige Spannung in der Manschette des Messapparates verstärken; umgekehrt verschwinden diese ungünstigen Bedingungen, wenn wir die druckmessende Manschette oberhalb der die Hyperämie erzeugenden Binde ansetzen.

Was den Druck nach Gärtner betrifft, so erwähne ich ihn nicht, weil er in allen Fällen eine Erhöhung erfährt, die leicht mit der Dimensionszunahme des Fingers infolge der Auftreibung des Gewebes zu erklären ist.

Wenden wir uns der Durchsicht der von uns erhaltenen, auf Tabelle I befindlichen Resultate zu, so überzeugen wir uns, dass der systolische wie diastolische statische Druck sich fast garnicht verändert, weder vor noch während der Hyperämie, während der systolische und diastolische seitliche Druck bei der Hyperämie eine Erhöhung erfährt. Offenbar bleibt die propulsive Tätigkeit die gleiche, an der Peripherie aber existieren Hindernisse. Bekanntlich muss bei entstehender Druckerhöhung an irgend einem Punkte des Blutbeckens sein centraler Abschnitt eine Herabsetzung, sein peripherer eine Steigerung des Blutdrucks erfahren. In der gestauten Extremität sind die Capillaren erweitert und der Druck ist in ihnen folglich erhöht, im centralen Teil, d. h. in den Arterien, muss dann offenbar der seitliche Druck sinken, was auch in den kleinsten, an die Capillaren stossenden Arterien geschehen muss — und sind einmal diese Arterien erweitert und haben herabgesetzten Druck, so müssen die höher gelegenen Arterien sich verengern und der Druck in ihnen sich erhöhen. Diese Erhöhung haben wir in Form einer Steigerung des seitlichen Druckes in unseren Fällen.

Auf diese Weise sind aus unseren Versuchen keine Tatsachen zu ersehen, die die active Tätigkeit der Gefässwände bestätigen könnten, im Gegenteil, alles läuft auf die Erscheinungen des Tonus hinaus.

Selbst wenn man die Existenz der von Boschewski erwähnten, besonderen Muskelpressen in den Arterien zuliesse, so müsste man auch dennoch alle hier beobachteten Erscheinungen dem Einflusse des Gefässtonus zuschreiben.

Boschowski nimmt für den Verlauf des Blutbeckens drei Pressegruppen an: eine zwischen den Fingerarterien und der Arteria radialis, die andere zwischen den Fingerarterien und den Capillaren, und die dritte Gruppe zwischen Capillaren und Venen — und dank diesen Muskelpressen im Verlauf der Arterien wird der Druck in Abhängigkeit von der Contraction dieser Pressen sich verändern.



Tabelle I. **Versuche mit passiver Hyperämie.**

Versuch Nr.	Der untersuchte Arm: Hyperämie oberhalb der Manschette Riva-Rocci: Erscheinen d. ersten Töne	Verschwinden derselben	Erscheinen d. zweiten Töne	Verschwinden derselben	Dauer der Phasen 1	2	3	Hyperämie unterhalb d. Manschette Riva-Rocci: Erscheinen d. ersten Töne	Verschwinden derselben	Erscheinen d. zweiten Töne	Verschwinden derselben	Dauer der Phasen 1	2	3	Der Controllarm: Erscheinen d. ersten Töne	Verschwinden derselben	Erscheinen d. zweiten Töne	Verschwinden derselben
1	163	143	125	120	20	18	5	140	120	115	105	20	5	10	155	145	120	115
	170	152	138	135	18	24	3	138	—	—	110	?	0	28	150	140	115	110
	170	150	130	125	40	20	5	142	120	110	100	22	10	10	157	140	120	115
2	153	140	112	109	13	28	3	180	165	—	160	15	5	0	143	133	107	105
	158	145	125	115	13	20	10	178	168	—	162	10	6	0	145	130	110	105
	150	142	115	110	8	27	5	179	150	140	125	29	10	15	140	28	110	105
3	160	138	124	115	22	14	9	185	165	150	140	20	15	10	145	125	106	98
	162	140	130	125	22	10	5	180	170	155	148	10	15	7	148	130	105	100
	155	130	120	110	25	10	10	182	165	153	142	17	12	11	150	130	110	95
4	135	130	100	80	5	20	20	178	160	130	106	18	30	24	160	140	120	110
	145	135	110	90	5	15	10	176	162	133	106	14	29	28	155	138	115	110
	138	128	105	85	10	23	20	180	162	130	105	18	32	25	157	143	115	105
5	148	130	120	115	18	10	5	145	130	125	120	15	5	5	142	128	120	110
	155	135	130	120	20	5	10	145	—	—	123	?	0	22	145	130	125	115
	150	133	118	110	17	15	8	148	128	120	115	20	8	5	145	132	120	115
6	135	125	98	90	10	27	8	145	135	105	100	10	30	5	155	145	107	98
	148	140	110	104	8	30	6	145	136	108	100	9	28	8	152	145	105	95
	137	124	105	95	13	19	10	143	132	104	96	11	28	8	150	138	110	95
7	160	143	120	110	17	23	10	130	118	105	100	12	13	5	146	125	120	113
	165	145	130	120	20	15	10	132	115	105	102	17	10	3	144	130	120	110
	162	140	115	108	22	25	7	132	110	105	98	22	5	7	145	120	115	108
8	120	115	93	88	5	22	5	132	125	102	95	7	23	7	125	115	92	83
	130	120	110	95	10	10	15	129	125	108	100	4	17	8	130	115	100	90
	126	112	95	88	14	17	7	135	120	105	100	15	15	5	130	112	100	95
9	145	130	116	105	15	14	11	162	150	125	110	12	25	15	162	145	110	112
	148	135	120	110	13	15	10	162	148	130	110	14	18	20	165	143	125	115
	142	130	114	110	12	16	4	160	148	120	110	12	28	10	168	145	125	115
10	133	115	102	87	18	13	15	128	120	110	100	8	10	10	135	125	90	87
	138	120	103	95	18	17	8	128	118	108	100	10	10	2	137	125	95	85
	132	115	100	89	17	15	11	130	120	115	100	10	5	15	136	128	90	85
11	161	140	109	105	21	31	4	167	135	118	100	32	27	18	164	140	122	95
	170	145	118	108	25	27	10	165	138	120	107	27	18	13	165	138	120	94
	160	138	114	98	22	24	16	165	135	120	103	30	15	17	165	138	118	96
12	140	124	101	98	16	23	3	144	125	110	100	19	15	10	149	130	114	104
	150	135	109	109	15	26	5	140	130	110	105	10	20	5	150	130	114	103
	141	125	105	102	16	20	3	143	130	105	98	13	25	7	152	132	115	100
13	130	112	108	100	18	4	8	138	115	100	95	23	15	5	149	134	115	107
	140	120	110	105	20	10	5	133	110	100	95	23	10	6	150	132	110	105
	133	110	105	100	23	5	5	135	110	100	95	25	10	5	152	130	110	108
14	140	120	106	96	20	14	8	130	150	110	100	30	40	10	138	120	100	90
	150	130	105	103	20	25	2	178	145	115	105	33	30	10	140	128	105	90
	145	124	105	97	21	8	8	182	150	115	102	32	35	13	141	125	102	95
15	154	135	112	105	21	23	7	156	135	120	112	21	15	8	180	160	130	120
	163	145	130	120	18	15	10	155	135	130	120	20	25	10	183	155	125	115
	158	140	120	115	18	20	5	158	140	120	115	18	20	5	183	138	128	120
16	158	145	120	115	13	25	5	144	125	110	100	19	15	10	175	160	—	130
	170	160	125	120	10	35	10	145	120	110	105	25	10	5	170	150	—	125
	150	135	120	115	15	15	5	142	120	105	100	22	15	5	17	155	—	127

Unaufgeklärt bleibt nur noch die Beständigkeit sowohl des statischen systolischen wie diastolischen Druckes bei Erhöhung des seitlichen, doch kann dies auf eine unbedeutende Veränderung dieses Druckes zurückzuführen sein, die sich der Wahrnehmung entzieht.

Versuche mit Gymnastik.

Die Versuche wurden in derselben Weise und mit denselben Vorsichtsmassregeln ausgeführt, wie früher, wobei der Druck nicht nur vor der Gymnastik, sondern gleich nach derselben und auch fünf Minuten später gemessen wurde. Der Druck wurde sowohl nach dem Korotkowschen, wie Gärtnerschen Verfahren, zur Controlle an beiden Händen gemessen. Die Gymnastik bestand in einer langsamen Bewegung des Unterarmes, wobei die Hand eine Hantel von drei oder fünf Pfund, je nach der Musculatur des zu Untersuchenden, umklammern musste. Für die Untersuchungen wurden Personen mit mässig entwickelter, im Sinne der Gymnastik wenig trainierter, Musculatur genommen, da durch Versuche von Iwanow (53) die Neigung zur Druckerhöhung beim Muskeltraining nachgewiesen ist. Ausser der Druckmessung wurde auch die Messung der Blutlaufsgeschwindigkeit vor und nach der Gymnastik und an der untersuchten wie an der Controllhand vorgenommen. Die Gymnastik wurde bis zum Eintreten von Müdigkeit in der Hand und unter der Bedingung ausgeführt, dass der Puls sich nicht beschleunigte. Dank dieser letzten Bedingung brauchten wir die erhaltenen Ergebnisse nicht auf die Rechnung einer Beschleunigung der Herztätigkeit zu setzen.

Aus unseren in Tabelle II untergebrachten Ergebnissen ersehen wir, dass der systolische statische Druck nach der Gymnastik sich in neun Fällen um 5 mm erhöhte, in neun Fällen auf der früheren Höhe verblieb oder um einen unbedeutenden Grad, der im Rahmen eines Fehlers liegen konnte, gesunken war. Der diastolische seitliche Druck hatte sich in 16 Fällen erhöht und war in zwei Fällen niedriger geworden. Was den Druck in den Fingerarterien betrifft, so war in allen Fällen einer Erhöhung nach dem Korotkowschen Verfahren, ebenso eine solche nach dem Gärtnerschen Verfahren zu sehen; in den Fällen, an denen nach der Methode von Korotkow der systolische Druck unverändert blieb, zeigte sich nach Gärtner eine Erhöhung viermal, viermal blieb er unverändert oder sank nur um einen unbedeutenden Grad. Der Druck in den Fingerarterien zeigt also die Tendenz zur Steigerung, vollkommen entsprechend dem systolischen statischen Druck der Brachialarterie. Die Schnelligkeit steigert sich in allen Fällen ziemlich bedeutend. Aus all' dem ist zu ersehen, dass in der Hälfte der Fälle eine Steigerung des statischen wie dynamischen Druckes bei Erhöhung der Blutlaufsgeschwindigkeit stattfindet; diese Ergebnisse entsprechen vollständig den physiologischen Merkmalen des Tonus, nach denen zwischen Geschwindigkeit und Druck bestimmte Beziehungen bestehen. In der Tat, wenn die Geschwindigkeit des Blutes zunimmt, so muss der Druck bei derselben propulsiven Kraft fallen, kann aber, bei Zunahme dieser Kraft, auch nicht fallen, sich sogar steigern; solche Ergebnisse sehen wir auch bei uns, nämlich die Steigerung der Geschwindigkeit und Erhöhung des seit-



Tabelle II. **Versuche mit Gymnastik.**

Versuch Nr.	Zeit der Untersuchung	Der untersuchte Arm									Der Controllarm					
		Erscheinen d. ersten Töne	Verschwinden derselben	Erscheinen d. zweiten Töne	Verschwinden derselben	Dauer der Phasen			Gärtner	Geschwindigkeit	Erscheinen d. ersten Töne	Verschwinden derselben	Erscheinen d. zweiten Töne	Verschwinden derselben	Gärtner	Geschwindigkeit
						1	2	3								
1	Vor der Gymnastik	150	125	115	110	25	10	5	120	30	153	125	115	108	110	35
	Während " "	155	135	120	115	20	15	5	120	40	160	130	115	110	105	34
	Nach " "	155	130	120	115	25	10	5	120	33	160	130	115	105	110	36
2	Vor " "	155	35	110	100	20	25	10	113	22	160	145	125	115	115	25
	Während " "	156	140	118	105	14	22	13	115	36	160	140	120	110	110	22
	Nach " "	152	138	108	100	14	20	8	110	24	158	138	123	112	110	22
3	Vor " "	142	125	110	100	17	15	10	105	33	148	—	—	100	95	25
	Während " "	148	125	110	105	15	15	5	103	40	150	—	—	100	95	28
	Nach " "	138	120	108	100	18	12	8	100	38	145	—	—	95	90	26
4	Vor " "	145	125	115	105	20	10	10	110	26	145	128	120	110	112	28
	Während " "	138	138	125	115	10	5	10	115	32	150	126	118	110	110	26
	Nach " "	140	120	110	105	20	10	5	108	27	145	130	120	110	115	29
5	Vor " "	130	123	110	100	7	13	10	90	22	130	115	105	110	100	25
	Während " "	134	130	110	105	4	20	5	92	28	130	120	108	100	98	27
	Nach " "	135	125	110	100	10	15	10	92	23	132	114	103	96	98	24
6	Vor " "	150	130	112	105	20	18	7	80	40	140	120	105	90	90	36
	Während " "	150	140	120	115	10	20	5	85	60	142	115	100	95	90	34
	Nach " "	146	128	110	108	18	18	8	80	38	136	115	100	90	95	34
7	Vor " "	144	130	125	100	14	15	15	100	34	132	115	105	95	101	38
	Während " "	150	130	120	100	20	10	20	105	42	135	120	105	100	105	40
	Nach " "	148	130	115	100	18	15	15	105	34	133	110	102	90	102	37
8	Vor " "	155	130	120	115	25	10	5	105	34	148	130	122	115	110	30
	Während " "	155	135	130	125	20	5	5	105	44	150	135	125	115	110	40
	Nach " "	150	125	115	110	25	10	5	102	34	153	125	120	115	110	35
9	Vor " "	132	120	105	100	12	15	5	110	27	150	132	115	110	105	30
	Während " "	132	123	112	110	7	13	2	110	29	148	130	112	108	105	28
	Nach " "	134	120	110	105	14	10	5	110	28	145	138	110	110	100	31
10	Vor " "	128	120	92	90	8	18	2	95	36	130	125	100	90	100	40
	Während " "	126	115	95	92	11	20	3	100	48	128	120	95	92	96	36
	Nach " "	128	118	92	90	10	16	2	100	40	128	121	95	90	96	36
11	Vor " "	135	118	103	95	17	15	8	105	36	145	—	—	105	100	38
	Während " "	135	122	110	105	10	12	5	110	44	140	—	—	103	100	40
	Nach " "	130	115	105	100	15	10	5	108	38	142	—	—	105	100	36
12	Vor " "	165	135	125	116	30	12	7	110	24	170	140	125	120	115	30
	Während " "	170	140	130	125	30	10	5	112	36	170	145	120	115	112	28
	Nach " "	160	130	122	118	30	8	4	110	28	172	140	125	115	112	25
13	Vor " "	135	110	105	103	20	5	2	95	38	165	125	115	110	115	36
	Während " "	130	110	105	100	20	5	5	100	46	160	148	120	115	115	36
	Nach " "	133	112	103	100	20	9	3	100	34	163	130	115	115	115	38
14	Vor " "	160	144	122	118	16	22	4	105	32	165	135	120	110	105	30
	Während " "	165	150	132	126	5	18	6	112	46	163	140	120	115	105	36
	Nach " "	163	145	125	118	18	20	7	100	34	168	137	120	115	118	34
15	Vor " "	150	135	110	105	15	25	5	85	28	150	130	115	110	90	30
	Während " "	155	140	120	110	5	20	10	100	36	150	132	115	110	98	28
	Nach " "	152	138	108	103	14	20	5	90	30	150	130	118	110	95	32
16	Vor " "	155	125	115	105	30	10	10	110	27	160	128	110	105	115	30
	Während " "	160	130	120	110	30	10	10	115	38	158	130	115	105	115	26
	Nach " "	158	126	118	110	32	8	8	108	29	158	126	115	110	110	27
17	Vor " "	155	135	120	118	20	15	5	105	38	180	170	150	140	110	38
	Während " "	160	140	125	120	20	15	5	105	48	175	150	130	120	115	36
	Nach " "	168	138	125	115	20	13	10	108	40	180	155	138	120	115	35
18	Vor " "	170	155	140	130	15	15	10	95	30	145	120	115	105	98	26
	Während " "	175	160	150	140	15	10	10	105	38	148	122	117	105	108	29
	Nach " "	175	158	145	136	17	13	9	100	32	146	122	115	110	100	31



lichen Druckes zusammen mit der Steigerung der propulsiven Kraft. Ein wenig unverständlich erscheint nur jene unbedeutende Erhöhung der propulsiven Kraft, die wir in unseren Versuchen sehen, während doch diese Kraft bedeutender sein müsste, da sie nicht nur das Erhalten des Druckes auf seiner früheren Höhe zur Aufgabe hat, sondern sogar seine Steigerung bei der Geschwindigkeitszunahme.

Dieses Factum nimmt noch an Unklarheit zu, wenn wir uns den neun Fällen zuwenden, in denen die propulsive Kraft die gleiche blieb, die Geschwindigkeit zunahm, aber zugleich auch der diastolische seitliche Druck sich steigerte. Wenn im vorliegenden Falle nur der Tonus des Gefässes tätig war, so musste bei der Erweiterung der Gefässe, was aus der Geschwindigkeitszunahme zu ersehen ist, der seitliche Druck bei gleicher propulsiver Tätigkeit fallen, wir haben aber, umgekehrt, eine Steigerung dieses Druckes; es muss hier angenommen werden, dass die propulsive Tätigkeit des Herzens durch irgend eine andere Tätigkeit ersetzt wird, aller Wahrscheinlichkeit nach einer Tätigkeit der Gefässe selber im Sinne ihrer activen Contraction.

Die Untersuchungen der Controllhand haben gar keine Veränderungen ergeben, weder bezüglich der Geschwindigkeit, noch des Druckes, weshalb eine Veränderung der Herztätigkeit völlig ausgeschlossen erscheint, besonders in Verbindung mit dem gleichen Puls vor und nach dem Versuch.

Die locale Gymnastik hat also neben der Beschleunigung der Blutlaufgeschwindigkeit die Neigung, den seitlichen Druck zu steigern, was sich der Erklärung allein durch Tätigkeit der Gefässe im Sinne ihrer Toni nicht einfügt, sondern auch eine andere Wirkung derselben, eine active von wahrscheinlich rythmischem Charakter annehmen lässt.

Dasselbe sehen wir auch an den Ziffern des Druckes fünf Minuten nach der Gymnastik; in der Mehrzahl der Fälle, in zwölf, sinkt die Blutlaufsgeschwindigkeit wieder auf das Niveau, auf dem sie vor der Gymnastik gestanden hatte, der statische systolische Druck sinkt in 11 Fällen und bleibt in 7 Fällen der gleiche.

Das Fallen des statischen Druckes drückt sich in Ziffern aus (2—4 mm), die in den Grenzen eines Versuchsfehlers liegen, so dass man dieses Sinken nicht in Rechnung zu ziehen brauchte, umsomehr, als in 7 Fällen der Druck sich auf gleicher Höhe erhalten hatte; umgekehrt war der seitliche Druck fast in allen Fällen gesunken und hatte den Stand wie vor der Gymnastik erreicht.

Wir haben also bei ein und derselben propulsiven Kraft und bei der Verringerung der Geschwindigkeit ein Sinken des seitlichen Druckes; anstatt eines Aufstiegs zeigt der Druck einen Abstieg, der sich sogar in respectablen Ziffern ausdrückt (5—15 mm). Offenbar spielt auch hier derselbe Factor eine Rolle, auf den wir schon oben hingewiesen haben.

Was die Veränderung in den Fingerarterien betrifft, nach der Gymnastik wie fünf Minuten darauf, so erfährt hier der Druck fast in allen Fällen eine Steigerung, später ein Nachlassen. Diese Erscheinung widerspricht gewissermassen dem, was von der gleichen Stärke der propulsiven Kraft sowohl gleich nach der Gymnastik wie fünf Minuten darauf gesagt

worden war. Dieser Widerspruch wird, um Wiederholungen zu vermeiden, in Weiterem bei der Besprechung der Versuchsresultate nach Erwärmung und Abkühlung erklärt werden.

Versuche mit Erwärmung und Abkühlung.

Ausser den gesonderten Versuchen mit kaltem und heissem Wasser stellten wir eine Reihe von Versuchen an, um eine grösstmögliche Reaction der Gefässe zu erzielen: das Hinüberführen der Hand aus heissem Wasser von 46° C in kaltes von 10° C. Um dabei die Erschütterung durch die Wirkung der Flüssigkeit selber auszuschalten, haben wir die Hand des zu Untersuchenden zuerst in indifferentes Wasser von 34° C, dann aber in das heisse gesteckt, woher sie dann ins kalte Wasser kam. Zur Vermeidung der Beeinflussung durch die Herztätigkeit haben wir, wie in den früheren Versuchen, den Puls gezählt und bei Veränderungen den Versuch aufgegeben; genau so verfuhren wir, wenn an der Controllhand, an der auch die Bestimmung des Druckes und der Blutlaufsgeschwindigkeit vorgenommen wurde, sich irgendwelche Veränderungen zeigten. Das Wasser wurde in eine Zinkwanne getan, wie sie bei der Wasserbehandlung verwandt wird, in einen länglichen, viereckigen Kasten, dessen eine Schmalseite schräg war; nachdem der zu Untersuchende seine Hand in das Bad gesteckt hatte, wurde dieses mit einem Deckel zugedeckt, damit die Temperatur sich nicht veränderte; für denselben Zweck wurden auch Wanne und Deckel mit Filz umtan. Der Druck wurde gemessen, als der Arm sich im Wasser befand. Es wurde der ganze Unterarm bis zum Ellbogen in das Bad gesteckt; die Dauer des Bades war immer die gleiche — 10 Minuten. Die Zahlen der Blutlaufsgeschwindigkeit beim heissen und kalten Bade führen wir in den Tabellen nicht an, da schon von Mosso (54) und Amithin (55) und neuerdings von Ignatowski (56) nachgewiesen worden ist, dass die Geschwindigkeit in heissem Bade sich bedeutend steigert, in kaltem sinkt. Wir wollen noch erwähnen, dass bei der Blutdruckuntersuchung die Lage des Armes der Genauigkeit halber stets die gleiche sein muss: aus diesem Grunde liessen wir den Arm in die leere Wanne setzen und nahmen da die Messung des Blutdruckes vor; so erzielten wir die Gleichmässigkeit des Versuches und vermieden auf diese Weise die Möglichkeit, durch eine veränderte Lage der Hand ungenaue Resultate zu erhalten. Diese kleine Einzelheit hat — ich muss es nochmals erwähnen — grosse Bedeutung, da wir bei verschiedenen Lagen des Armes auch veränderte Anspannungen der Muskeln haben und folglich auch eine veränderte Anspannung der Manschette des Messapparates, die für die Comprimierung dieser Muskeln erforderlich ist.

Bei der Betrachtung all' dieser Versuche, die in Tabelle III untergebracht sind, tritt uns sofort der Umstand entgegen, dass beim Ueberführen des Armes aus der Luft in das indifferente Wasser, der Druck sich verändert, wenn auch nicht bedeutend: jedenfalls kann bei einer anderen Ausführung des Versuchs dieser Umstand zu kleinen Fehlern führen. Dieses wurde weder von den früheren Forschern, noch von den jüngsten wie Krilow und Boschowski berücksichtigt.



Tabelle III. **Versuche mit kaltem und heissem Wasser.**

Versuch Nr.	Der untersuchte Arm: Art des Verfahrens					Dauer der Phasen					Der Controllarm					
		Erscheinen d. ersten Töne	Verschwinden derselben	Erscheinen d. zweiten Töne	Verschwinden derselben	1	2	3	Gärtner	Geschwindigkeit	Erscheinen d. ersten Töne	Verschwinden derselben	Erscheinen d. zweiten Töne	Verschwinden derselben	Gärtner	Geschwindigkeit
1	Luft	130	118	95	88	12	23	7	105	—	135	120	100	92	108	—
	Indiff. Wasser	133	115	100	90	18	15	10	108	—	140	130	100	95	110	—
	Heisses Wasser	135	115	110	90	20	5	10	115	—	138	135	102	100	108	—
	Kaltes Wasser	130	115	100	90	15	15	10	90	—	135	125	105	100	105	—
	Luft	132	115	98	90	17	17	8	100	—	138	120	100	95	105	—
2	Luft	135	122	110	95	13	12	15	100	—	140	130	125	120	98	—
	Indiff. Wasser	132	120	115	90	12	5	25	102	—	145	140	—	110	100	—
	Heisses Wasser	135	125	115	95	10	10	20	102	—	148	135	125	120	100	—
	Kaltes Wasser	140	128	120	99	12	8	21	90	—	145	135	125	122	95	—
	Luft	135	122	112	95	13	10	17	100	—	142	135	120	118	100	—
3	Luft	132	120	110	102	12	10	8	108	—	145	135	120	115	90	—
	Indiff. Wasser	138	122	110	105	16	12	5	108	—	150	140	125	120	95	—
	Heisses Wasser	137	125	120	110	12	5	10	110	—	150	142	125	120	90	—
	Kaltes Wasser	133	120	115	110	13	5	5	90	—	150	140	122	120	90	—
	Luft	138	122	115	110	16	7	5	100	—	147	140	122	118	90	—
4	Luft	142	130	104	100	12	26	4	100	—	138	125	100	95	90	—
	Indiff. Wasser	140	125	105	100	15	20	5	102	—	135	125	98	95	90	—
	Heisses Wasser	140	127	105	100	13	22	5	105	—	138	120	100	95	100	—
	Kaltes Wasser	138	120	100	95	18	20	5	95	—	135	122	100	95	95	—
	Luft	138	125	100	95	13	5	5	100	—	135	120	100	90	100	—
5	Luft	175	150	120	115	25	30	5	103	—	165	135	115	110	105	—
	Indiff. Wasser	176	145	115	110	31	30	5	105	—	168	140	115	108	100	—
	Heisses Wasser	175	150	130	125	25	20	5	105	—	168	135	112	108	105	—
	Kaltes Wasser	172	150	135	130	22	15	5	90	—	165	135	115	110	102	—
	Luft	173	145	128	120	28	17	5	100	—	167	138	115	110	102	—
6	Luft	155	128	118	109	27	10	9	112	—	160	140	118	108	102	—
	Indiff. Wasser	156	130	120	110	26	10	10	110	—	160	138	115	105	110	—
	Heisses Wasser	158	135	130	120	23	5	10	112	—	163	140	118	110	105	—
	Kaltes Wasser	160	130	125	120	30	5	5	90	—	163	135	115	110	103	—
	Luft	160	125	120	115	35	5	5	98	—	165	140	115	110	105	—
7	Luft	152	130	115	110	22	25	5	118	—	150	142	120	115	105	—
	Indiff. Wasser	153	135	115	110	18	20	5	120	—	153	140	120	115	110	—
	Heisses Wasser	153	135	125	120	18	10	5	128	—	155	140	118	114	110	—
	Kaltes Wasser	155	140	130	120	15	10	10	120	—	156	142	120	112	105	—
	Luft	156	135	123	120	19	12	3	120	—	152	138	118	110	105	—
8	Luft	145	125	108	100	20	17	8	105	—	150	—	—	120	100	—
	Indiff. Wasser	143	128	100	95	15	28	5	100	—	148	—	—	120	98	—
	Heisses Wasser	140	130	115	105	10	15	10	105	—	152	—	—	125	100	—
	Kaltes Wasser	140	130	110	95	10	20	15	85	—	155	—	—	125	95	—
	Luft	142	125	110	100	17	15	10	100	—	153	—	—	120	95	—
9	Luft	135	115	87	80	20	28	7	120	—	138	124	88	85	115	—
	Indiff. Wasser	132	115	80	85	17	25	5	118	—	136	120	85	82	115	—
	Heisses Wasser	133	123	107	98	10	16	9	126	—	135	125	90	87	112	—
	Kaltes Wasser	135	125	105	95	10	20	10	120	—	138	125	90	85	110	—
	Luft	135	120	100	90	15	20	10	115	—	135	120	92	82	115	—
10	Luft	158	135	120	105	23	15	15	112	—	150	130	110	106	100	—
	Indiff. Wasser	160	135	118	108	28	17	10	117	—	148	130	108	98	97	—
	Heisses Wasser	165	138	125	115	27	13	10	116	—	148	126	107	100	96	—
	Kaltes Wasser	165	140	125	112	25	15	13	112	—	150	132	110	100	98	—
	Luft	164	135	120	106	19	15	14	115	—	147	128	108	98	96	—

Versuch Nr.	Art des Verfahrens	Der untersuchte Arm									Der Controllarm					
		Erscheinen d. ersten Töne	Verschwinden derselben	Erscheinen d. zweiten Töne	Verschwinden derselben	Dauer der Phasen 1	2	3	Gärtner	Geschwindigkeit	Erscheinen d. ersten Töne	Verschwinden derselben	Erscheinen d. zweiten Töne	Verschwinden derselben	Gärtner	Geschwindigkeit
11	Luft	138	120	95	90	18	25	5	102	—	145	130	115	110	115	—
	Indiff. Wasser . .	135	122	100	95	13	22	5	105	—	143	127	112	110	118	—
	Heisses Wasser .	139	129	103	98	10	26	5	115	—	145	125	108	105	115	—
	Kaltes Wasser . .	140	128	105	96	12	23	9	100	—	148	130	110	107	116	—
	Luft	138	125	100	95	13	25	5	105	—	144	130	107	105	115	—
12	Luft	169	145	120	110	24	25	10	108	—	180	165	130	125	105	—
	Indiff. Wasser . .	170	145	122	108	25	23	14	110	—	178	165	127	123	110	—
	Heisses Wasser .	168	148	128	118	20	20	10	118	—	181	170	128	125	108	—
	Kaltes Wasser . .	167	145	125	118	22	20	7	100	—	180	168	130	123	110	—
	Luft	165	143	122	115	22	21	7	105	—	177	165	120	127	125	—
13	Luft	143	130	104	100	13	26	4	100	—	146	125	130	113	95	—
	Indiff. Wasser . .	142	126	108	98	16	18	10	98	—	144	130	117	115	98	—
	Heisses Wasser .	143	128	118	105	15	10	13	95	—	145	120	115	110	100	—
	Kaltes Wasser . .	142	130	115	106	12	15	19	95	—	147	128	118	115	98	—
	Luft	140	132	115	105	8	17	10	100	—	147	126	118	113	96	—
14	Luft	156	135	110	100	15	25	10	100	—	155	145	120	115	110	—
	Indiff. Wasser . .	152	130	115	102	22	15	13	103	—	150	140	115	110	105	—
	Heisses Wasser .	158	134	112	105	24	22	7	108	—	154	142	120	115	110	—
	Kaltes Wasser . .	157	136	113	103	21	23	10	95	—	156	142	115	108	108	
	Luft	152	133	114	100	19	29	14	100	—	152	144	118	110	105	—

Verfolgen wir nun weiter die Phasen des statischen Druckes bei Einwirkung von heissem Wasser, so sehen wir, dass in der Mehrzahl der Fälle, in 10 von 14, derselbe entweder auf der gleichen Höhe verbleibt oder aber innerhalb der Grenzen eines Versuchsfehlers schwankt; die dynamische Phase zeigt hingegen in 9 Fällen von 14 eine Steigerung, bleibt aber in 5 Fällen auf dem früheren Niveau oder verringert sich ganz unbedeutend, auch in den Grenzen eines Fehlers. Was den Druck in den Fingerarterien nach Gärtner betrifft, so steigt derselbe in 10 Fällen und bleibt in 14 Fällen unverändert.

Man erhält auf diese Weise eine sonderbare Erscheinung: Die Geschwindigkeit des Blutlaufs steigert sich bei der gleichen propulsiven Tätigkeit bedeutend, und anstatt zu fallen, erhöht sich auch der seitliche Druck, was bei Einwirkung des Gefässtonus allein nicht zu erwarten gewesen wäre. Offenbar spielt auch hier irgend ein anderer Factor hinein, der den seitlichen Druck steigert und damit der Herztätigkeit nachhilft.

Unklar bleibt die Drucksteigerung in den Fingerarterien, festgestellt mit dem Tonometer von Gärtner. Diese Steigerung wurde von Hirsch (57) und Boschowski beobachtet, von letzterem in der Hälfte der Fälle. Der Umstand, dass er die Drucksteigerung in der Hälfte der Fälle und nicht in der Mehrzahl derselben erhielt, wird auf die Anlage des Versuchs zurückzuführen sein, in der er seine Messungen vorgenommen hatte, — es lag eben daran, dass er die Druckmessung nicht in dem Bade selber, sondern ausserhalb desselben ausgeführt hatte. Solche Ziffern erhielten auch wir im Anfange, als wir den Druck bestimmen wollten, nachdem der Arm aus dem Bade gezogen worden war.

Es fragt sich nun, wodurch eine solche Drucksteigerung bedingt wird, die, streng genommen, doch als Widerspruch zu unseren Versuchen erscheint. Der Druck stellt nach Gärtner den statischen Druck der Fingerarterie dar, oder mit anderen Worten, eine propulsive Kraft an dieser Stelle, und deshalb geschieht es in unseren Versuchen, dass im Verlauf ein und derselben Arterie, jedoch an verschiedenen Stellen derselben, verschiedene Schwankungen der propulsiven Kraft vor sich gehen: in der grossen Arterie — der brachialen — bleibt sie unverändert, in der kleinen Fingerarterie steigert sie sich. Dieses scheint einander zu widersprechen und trägt gleichzeitig einen Fehler in unsere Erörterungen hinein.

Diese Erscheinungen sind leicht zu erklären, wenn wir an unsere Versuche mit der Stauungshyperämie denken, wo wir eine Erhöhung des statischen und dynamischen Druckes erhielten, wenn die Messungen unterhalb der Ansatzstelle der die Stauung erzeugenden Manschette vorgenommen worden waren. Diese Steigerung war dadurch verursacht, dass das aufgetriebene Gewebe eine grössere Anspannung der die Messung ausführenden Manschette erforderte, infolgedessen ergab sich ein Steigen der Druckziffern. Dasselbe haben wir auch hier bei der Steigerung des Druckes nach dem Gärtnerschen Verfahren: Der Umfang des Fingers ist bei der Durchwärmung grösser als vor derselben, deshalb muss auch der Ring des Gärtnerschen Apparates eine grössere Anspannung erfahren, um diese Umfangzunahme auszugleichen. Lassen wir dieses nicht ausser Acht, so ist es klar, dass während der Hyperämie der Druck nach Gärtner stets eine Steigerung aufweisen muss.

Damit ist auch jene Druckerhöhung nach Gärtner zu erklären, die wir gleich nach der Gymnastik beobachteten, und ebenso das Sinken des Druckes fünf Minuten nach der Gymnastik.

Aller Wahrscheinlichkeit nach war auch dieser Umstand der Grund, weshalb verschiedene Forscher bei der Feststellung des Druckes mit passiver und activer Hyperämie nach dem Verfahren von Gärtner ungleiche Resultate erhielten.

Zur Betrachtung der Kältewirkung übergehend sehen wir, dass trotz eines solchen Sinkens der Temperatur wie von 46° auf 10° C besonders intensive Erscheinungen seitens des Druckes nicht bemerkt werden. Der statische Druck erhielt sich in 10 Fällen in derselben Stärke und steigerte sich nur in 4 Fällen unbedeutend, der diastolische sank in 6 Fällen und erfuhr in den übrigen entweder gar keine oder nur eine geringe Erhöhung, welche sich auch in Ziffern ausdrückte, die in den Grenzen eines Versuchsfehlers liegen.

Wir ersehen auf diese Weise aus den Versuchen mit kaltem Wasser, dass die Blutlaufsgeschwindigkeit intensiv sinkt, der Blutdruck hingegen, anstatt sich zu steigern, gar keine Neigung dazu bei ein und derselben propulsiven Kraft zeigt. Offenbar spielt auch hier wieder dieselbe active Tätigkeit der Gefässe eine Rolle, dank der der Druck auf der früheren Höhe verbleibt, während gleichzeitig die Geschwindigkeit intensiv heruntergeht.

Indem wir diese Ergebnisse resümieren, erlauben wir uns die Schlussfolgerung, dass unsere Untersuchungen den Gedanken einer selb-



ständigen Tätigkeit der peripheren Gefässe bestätigen; diese stellen, wie es sich erweist, nicht nur ein System einfacher elastischer Röhren vor, sondern auch einen complicierten, activ wirkenden Mechanismus; die Aufgabe der in den Gefässwänden befindlichen Muskelfasern besteht nicht allein darin, einen bestimmten Tonus aufrecht zu erhalten, sondern auch darin, durch abwechselnde Contraction und Erschlaffung die Circulation zu fördern; wir besitzen mit anderen Worten im peripheren Gefässnetz ein zweites, peripheres, Herz, welches mit dem Herzen harmonisch arbeitet, — die Trübung dieser Harmonie kann auch eine Störung des Herzens selber ergeben.

Janowski ist der Ansicht, „dass die günstigsten Bedingungen dann vorliegen, wenn zwischen den Contractionen der Gefässwand und dem linken Ventrikel dasselbe Verhältnis besteht, wie zwischen letzterem und der linken Vorkammer. Es wird dann die durch die Herzsystole in der Arterie erzeugte Drucksteigerung durch die Erschlaffung der Gefässwand eine Herabsetzung erfahren; das durch die Diastole des Ventrikels eintretende Sinken des Druckes wird teilweise durch die Contraction der Arterien paralysiert."

Die letzten, aus der Klinik von Janowski hervorgegangenen Arbeiten bestätigen immer mehr diese Tätigkeit der peripheren Gefässe. Kurkowski hat beim Studium des Druckes und der Geschwindigkeit des Blutlaufs bei Neurasthenikern eine ziemlich unerwartete Erscheinung gefunden: nach der Wasserbehandlung traten in der grossen Mehrzahl der Fälle Verlangsamung des Pulses und Sinken des Blutdrucks und der Geschwindigkeit des Blutlaufs ein. Man hatte auf diese Weise eine Herabsetzung des arteriellen Druckes bei Verengerung der Gefässe, was doch dem allgemein angenommenen Standpunkt dem Gefässtonus gegenüber widerspricht. Seiner Meinung nach muss man die Möglichkeit zulassen, dass die Verringerung der peripheren Hindernisse nicht nur durch die Erweiterung der Gefässe, sondern auch noch durch einen gewissen Factor bewirkt wird, der dem Durchdrängen des Blutes durch die Capillaren Vorschub leistet und dadurch den arteriellen Druck herabsetzt.

Punin hat darauf hingewiesen, dass bei wiederholten Compressionen der Brachialarterie die Geschwindigkeit des Blutlaufs bei Gesunden wachse, bei Kranken mit Compensationsstörung des Herzens dagegen sinke. Er erklärt diese Erscheinung damit, dass die Gefässwand des Gesunden, unter dem Einfluss der wiederholten Compressionen sich energischer und dauernd contrahierend, eine grössere Menge Blut hindurchtreibt, während bei Kranken mit Affectionen des Herzens und besonders der Gefässe die Contraction und Erschlaffung der Gefässe nach den wiederholten Compressionen in ungenügender Art vor sich geht und mit der Arbeit des Herzens disharmoniert.

Die von Punin erhaltenen Ergebnisse scheinen uns auch noch deshalb interessant, weil sie die besondere Qualification der Methode von Janowski-Ignatowski zur Feststellung der Blutlaufsgeschwindigkeit für klinische Zwecke bestätigen, indem diese doch dieselben Resultate ergibt, wie die Physiologie. Tschujewski hat schon im Jahre 1899 in seinen Versuchen an Tieren nachgewiesen, dass bei wiederholter Com-



pression der Arterien die Geschwindigkeit des Blutlaufs herabgesetzt wird. Dasselbe erhielt auch Punin.

Ssokolowski kommt auch zu demselben Resultat, indem er, mit gefässverengernden und gefässerweiternden Mitteln arbeitend, sich nicht erklären kann, warum wir beim Paralysieren wie beim Contrahieren der Gefässe denselben Effect erhalten. Lassen wir in diesen Fällen das Bestehen einer selbständigen und rhythmischen Tätigkeit der Gefässe zu, so kann jene Erscheinung damit erklärt werden, dass ein verengertes Gefäss bei energischer activer Tätigkeit dieselbe Menge Blut hindurchtreiben kann, wie ein erweitertes, aber weniger energisch arbeitendes.

Man muss also auf Grund der oben angeführten Ergebnisse aus der Literatur wie der Ergebnisse aus unseren Versuchen einsehen, dass wir eine gute Unterlage dafür haben, den Gefässen die Fähigkeit zuzuerkennen, nicht nur unter dem Einfluss der Vasomotoren zu wirken, sondern durch in ihnen selber entstehende Impulse in active contrahierende Tätigkeit überzugehen. Dank diesem letzten Umstande müssen die peripheren Gefässe eine gewaltige Rolle im Acte des Blutkreislaufs spielen, nicht nur im Sinne des Tonus, sondern eben auf Grund ihrer activen rhythmischen Tätigkeit, die harmonisch mit dem Herzen zusammen wirkt. Als sichtbare Aeusserung dieser Tätigkeit haben wir auch die prädikrotische Erhöhung (Welle) auf der Pulscurve.

Bei der Untersuchung des Blutdrucks muss man stets mit verschiedenen reflectorischen Einflüssen rechnen, welche grosse Fehler in die Versuche hineintragen; im Interesse einer möglichsten Genauigkeit ist es deshalb notwendig, diese Einflüsse zu beseitigen.

Bei den verschiedenen Manipulationen, die bei gesunden Menschen eine locale active und passive Hyperämie hervorrufen, zeigt der systolische statische Druck keine Neigung zu besonderen Veränderungen, während, umgekehrt, der dynamische systolische und diastolische Druck sich fast immer in bedeutendem Grade verändert.

Literatur.

1. K. Vierordt, Die Lehre vom Arterienpuls in gesunden und kranken Zuständen. Braunschweig 1855.
2. A. Vulpian, Leçons sur l'appareil vasomoteur. Paris 1875.
3. K. Hürthle, Beiträge zur Hämodynamik. Arch. f. ges. Phys. Bd. 49.
4. K. Tigerstedt, Lehrb. der Physiologie des Kreislaufs. Leipzig 1893.
5. J. Pawlow, Physiologie in Versuchen. St. Petersburg.
6. S. P. Botkin, Cursus der Klinik der inneren Krankheiten. St. Petersburg 1899.
7. Openchowski, cit. von Schatilow, Zur Lehre über den Puls bei Aneurysmen. Russisches Arch. f. Path. 1898. Bd. 6.
8. Hasebrök, Versuch einer Theorie der gymnastischen Therapie der Circulationsstörung auf Grund einer neuen Darstellung des Kreislaufs. Deutsches Arch. f. Med. 1903. Bd. 77.
9. M. Schiff, Ein accessorisches Arterienherz bei Kaninchen. Arch. f. ges. Phys. 1854. Bd. 13.
10. D. Huising, Untersuchungen über die Innervation der Gefässe in der Schwimmhaut des Frosches. Pflügers Arch. 1875. Bd. 11.



11/12. Boschowski, Klinische Beobachtungen über den Stand des Blutdrucks bei activer und passiver Hyperämie. Diss. St. Petersburg 1905.
13. Röver, Kritische und experimentelle Untersuchungen des Nerveneinflusses auf die Erweiterung und Verengerung der Blutgefässe. Rostock 1869.
14. Asp, cit. Boschowski (siehe 11).
15. Th. Engelmann, Ueber den myogenen Ursprung der Herztätigkeit und über automatische Erregbarkeit als normale Eigenschaft peripherischer Herzfasern. Pflügers Arch. Bd. 65.
16. B. Luschinger, Von den Venenherzen und der Flughaut der Fledermäuse. Ebenda. Bd. 26.
17/18. Stricker, Studien über den Bau und das Leben der capillaren Blutgefässe, cit. Boschowski.
19. F. Müller, Ein Beitrag zur Kenntnis der Gefässmusculatur. Arch. f. Phys. Suppl.-Bd. 1906.
20. O. Meyer, Ueber einige Eigenschaften der Gefässmusculatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung. Zeitschr. f. Biol. 1906. Bd. 48. 1908. Bd. 50.
21. V. de Bonis und V. Susanna, Ueber die Wirkung des Hypophysenextrakts auf isolierte Blutgefässe. Centralbl. f. Phys. 1909. Bd. 23.
22. A. Drschewetzki, Klinische Beobachtungen über den Einfluss des Strophanthus auf den Blutdruck bei Herzkranken mit Compensationsstörungen. Diss. St. Petersburg 1904.
23. Aleksejew, Klinische Beobachtungen über den Einfluss des Extr. fluid. cacti grandiflor. auf den Blutdruck bei Herzkranken und Compensationsstörungen. Diss. St. Petersburg 1905.
24. P. Zipljajew, Klinische Beobachtung über die Wirkung der Digitalis bei Herzkranken während der Compensationsstörung. Diss. St. Petersburg 1903.
25. Kollossow, Zur Frage über die Veränderung des Blutdrucks bei Herzkranken mit Compensationsstörung unter dem Einfluss von Adonis vernalis. Diss. St. Petersburg 1903.
26. Boschowski, siehe 11.
27. A. Ignatowski, Beiträge zur Frage der Schnelligkeit des Blutkreislaufs in Verbindung mit Schwankungen des Blutdruckes bei Gesunden, bei Herzkranken und anderen Kranken. Bericht d. Kais. med. Akad. St. Petersburg.
28. Djakow, Klinische Beobachtung über die Schnelligkeit des Blutkreislaufs bei Nephritikern in Verbindung mit Oedemen. Diss. St. Petersburg 1909.
29. Woizechowski, Ueber den Blutdruck bei Nierenkranken in Verbindung mit Oedemen. Bericht d. Kais. med. Akad. St. Petersburg.
30. Krilow, Klinische Beobachtungen über die Veränderung des Blutdrucks unter dem Einfluss bei Herzkranken mit Compensationsstörung. Diss. St. Peterburg 1906.
31. Kurkowski, Der Einfluss der Wasserbehandlung auf den Blutdruck und die Kreislaufgeschwindigkeit bei Neurasthenikern. Bericht der Kais. med. Akad. St. Petersburg 1909.
32. Ssokolowski, Klinische Beobachtungen über die Schwankungen des Blutdrucks und der Blutversorgung bei Einwirkung einiger tonischer Mittel. Diss. St. Petersburg 1911.
33. K. Punin, Ueber die Veränderung der Blutkreislaufsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Comprimierung des Hauptarterienstammes. Bericht d. Kais. med. Akad. St. Petersburg.
34. S. Strasburger, Ein Verfahren zur Messung des diastolischen Blutdrucks und seine Bedeutung für die Klinik. Zeitschr. f. klin. Med. 1904. Bd. 54.
35. T. Janneway, Some observation on the estimation of blod pressure in man with especial reference to the results obtained with the new Sphygmanometer. The New York University Bulletin of the medical. July 1901.



36. v. Recklinghausen, Ueber Blutdruckmessung bei Menschen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1901. Bd. 79. Unblutige Blutdruckmessungen. Ebenda. 1906. Bd. 56 u. 86.
37. Korotkow, Zur Frage über die Methoden der Blutdruckuntersuchungen. Bericht d. Kais. med. Akad. St. Petersburg.
38. Fellner, Neuerung zur Messung des systolischen und diastolischen Druckes. Verhandl. d. 24. Congr. f. innere Med. 1907. Bd. 24.
39. Fischer, cit. Strumpf und Zabel, Die auscultatorische Blutdruckmessung im Vergleich mit der oscillatorischen von Recklinghausen und ihr durch die Phasenbestimmung bedingter Wert. Zeitschr. f. physik. u. diätet. Ther. 1908. Bd. 2.
40. Lang und Manswetow, Zur Methodik der Blutdruckmessungen nach v. Recklinghausen und Korotkow. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 94.
41. Westenrück, Das Verhältnis der auscultatorischen Methode der Bestimmung des Maximal- und Minimaldruckes zu den anderen Methoden und über die Bedeutung dieser Grössen. Russki Wratsch. 1907.
42. Schrumpf u. Zabel, Ueber die auscultatorische Blutdruckmessung. Münchener med. Wochenschr. 1909. Nr. 14.
43. Müller, Med. Klinik. 1908. Nr. 2 u. 4.
44. Westenrück, Bericht d. Kais. med. Akad. Bd. 4. St. Petersburg 1908.
45. M. Janowski, Die Bedeutung der Contractionen der Gefässwand bei Störungen des Blutkreislaufs. Vortrag, gehalten in der Sitzung der Gesellsch. russ. Aerzte zum Gedächtnis S. P. Botkins. St. Petersburg 1908.
46. Warypajew, Die Messung des maximalen Arteriendrucks und seine Veränderung je nach Caliber der Arterie. Bericht d. Kais. med. Akad. Bd. 8. St. Petersburg 1909.
47. M. Janowski, Die Anomalien in den Erscheinungen von Korotkow in Verbindung mit den rhythmischen Contractionen der Gefässwand. 2. Congr. f. innere Med. 1910.
48. Tschirjew, Ueber die Abhängigkeit des Herzrhythmus von den Blutdruckschwankungen. Arch. f. Phys. v. E. du Bois-Reymond. 1877.
49. d'Espine, cit. bei Broadbent, Die Herzkrankheiten. 1904.
50. Schatilow, Studien zur Pulslehre. Diss. Charkoff 1902.
51. Mackenzie, Die Krankheiten des Herzens. Russ. Uebers. St. Peterburg 1910.
52. Krilow, Beiträge zur Frage der Veränderung von Lauterscheinungen Korotkows in der Brachialarterie unter dem Einfluss von Mitteln, die das Caliber der Gefässe und die Herztätigkeit verändern. Bericht d. Kais. med. Akad. Bd. 4. St. Petersburg 1908.
53. Iwanow, Veränderungen des Blutdrucks unter dem Einfluss des Muskeltrainings. Bericht d. Kais. med. Akad. Bd. 6. St. Petersburg 1907.
54. Ug. Mosso, L'action du chaud et du froid sur les vaisseaux sanguins. Arch. Ital. de Biol. 1889.
55. S. Amithin, Der Tonus der Blutgefässe bei Einwirkung der Wärme und Kälte. Zeitschr. f. Biol. Neue Folge. 1897. Bd. 17.
56. Janowski u. Ignatowski, Klinische Methoden zur Feststellung der Blutkreislaufsgeschwindigkeit. Bericht d. Kaiserl. med. Akad. Bd. 5. St. Petersburg 1907.
57. Hirsch, Vergleichende Blutdruckmessungen mit dem Sphygmanometer von Basch und dem Tonometer von Gärtner. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901. Bd. 70.
58. Stell, The use of the Sphymograph in Clinical Med. 1899.
59. Lewis, The pulse in aortic disease. Lancet. Sept. 1906.
60. Royand und Adami, Heart-beat and pulse wave. Practitioner. February to July 1890.
61. Frey u. Krehl, Untersuchungen über den Puls. Arch. f. Anat. u. Phys. Abt. 1890.
62. Kries, Studien zur Pulslehre. 1892.
63. Ssokalski, Studien über den Puls bei psychischen Erkrankungen. Diss. St. Petersburg 1898.



VI.

Aus der II. med. Klinik der Königl. Charité zu Berlin
(Director: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Fr. Kraus).

Studien über die Steigerung der Resistenz und des Antikörpergehaltes durch Knochenmarksreizmittel: Thorium X, Arsenikalien usw.

Von

Privatdocent Dr. **Lippmann**.

(Mit 3 Curven im Text.)

Dass das Thorium X ein Medicament ist, das eine elective Wirkung auf Knochenmark und Milz ausübt, wissen wir aus den pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Pappenheim und Plesch. Drei Functionen sind es nach unseren bisherigen Kenntnissen — wenn wir von der inneren Secretion der Milz und des Knochenmarks absehen —, die diese Organe leisten: Die Production der Leukocyten, der Erythrocyten und — wenigstens für bestimmte Krankheiten ist das durch die Untersuchungen von A. v. Wassermann, Pfeiffer und Marx, M. Wassermann (citiert bei 1) sichergestellt — der Antikörper.

Man hat nun bisher therapeutisch den Effect des Thorium X sowohl bei der Ueber- und Missproduction der Leukocyten wie bei der Unterproduction der Erythrocyten verwandt, indem man hier das Arzneimittel in seiner reizenden, dort vorsichtig abgestuft, in seiner zerstörenden Dose angewandt hat.

Die Wirkung des Thorium X auf die dritte Function — die Antikörperproduction — ist bisher nicht studiert worden.

In einer früheren Arbeit hatte ich (1) schon darauf hingewiesen, dass die Beeinflussung dieser drei Functionen parallel geht.

So haben wir hauptsächlich in unseren therapeutischen Erfahrungen bei der perniciösen Anämie einen Anhalt, von welchen Präparaten und Massnahmen wir einen Einfluss auf die Functionen des Knochenmarkes erwarten können. Allerdings müssen wir uns dabei vor Augen halten, dass die einzelnen Mittel nicht die drei Eigenschaften des Knochenmarks in gleicher Weise anregen. So wirken, um ein Beispiel herauszugreifen, die Arsenpräparate vorwiegend auf die Erythropoese, das zimtsaure Natron auf die Leukopoese. Wir werden ferner auch die Mittel zur Prüfung heranziehen, von denen uns berichtet wird, dass sie einen Einfluss auf die Abkömmlinge dieser Zellen haben, also die sogenannten Blutgifte. Es ist für den biologisch Denkenden wohl verständlich, dass der Chemismus



einer Mutterzelle und Tochterzelle nicht so verschieden sein wird, dass Medicamente, die die Leukocyten stark alterieren, ohne Einfluss auf die Knochenmarkszellen sein dürften.

Ein ausserordentlich wichtiger Factor zur Bewertung der in der Literatur niedergelegten Erfahrungen wird durch die Anwendung des biologischen Grundgesetzes von Rudolf Arndt (2) gegeben. Arndt stellte — kurz gefasst — den Grundsatz auf, dass kleine Reize die Lebenstätigkeit anfachen, während grosse sie lähmen. Wir werden sehen, dass dieser Grundsatz uns dazu verhilft, einander widersprechende Angaben zu einer Einheit zu verschmelzen, wie es uns ja auch z. B. die auf den ersten Blick paradoxe Tatsache erklärt, dass wir mit einem Mittel bei Ueber- und Unterproduction des Knochenmarks — Anämie und Leukämie — therapeutische Erfolge erzielen, dass Arsenpräparate eine hochgradige Anämie machen können und doch unser bestes Heilmittel bei anämischen Zuständen darstellen.

Dass in der Tat der hämatopoetische Apparat gleichzeitig die Bildungsstätte der Antikörper ist, ist ausser durch die schon eingangs citierten Untersuchungen von A. v. Wassermann, Pfeiffer und Marx, M. Wassermann auch neuerdings durch Reiter (3) und andere festgestellt worden, die sich der Methode der Gewebscultur nach Carrel bedienten.

Dafür sprechen auch die Erfahrungen Parous und Laubrys (4) bei der perniciösen Anämie, also der schwersten Schädigung des hämatopoetischen Apparates. Diese Autoren fanden bei solchen Kranken eine erhebliche Insufficienz der Phagocytose und des opsonischen Vermögens.

Und im gleichen Sinne sprechen die Versuche von Malnikowa und Werulowa (5). Diese Autorinnen fanden bei durch Blutgifte geschädigten Tieren (Phenylhydrazin und Hydroxylamin) eine sehr schlechte Agglutininproduction.

Die bisher in der Literatur vorliegenden Beobachtungen über Steigerung des Antikörpergehalts lassen sich sonach, wenn wir von den allgemein den Umsatz steigernden Factoren, wie Fieber, kleinen Alkoholgaben, Pilocarpininjectionen absehen, in bestimmte Gruppen zerlegen: Arsenikalien, Atmung in verdünnter Luft, Aderlässe, Seruminjectionen, zimtsaures Natron, und zuletzt radioactive Substanzen.

A. Mittel, die vorzugsweise die erythroblastische Function des Knochenmarks stimulieren.

Arsengruppe.

Bekannt ist die Wirkung aller Arsenikalien auf die Erythropoese, ebenso, dass bei wiederholten grösseren Gaben eine Anämie eintritt. Dass das Arsen auch auf die Leukopoese wirkt, ist festgestellt, so schreibt u. a. Spiethoff (6), dass er nach Salvarsaninjectionen in der Regel eine Hyperleukocytose bekommen hätte, die unabhängig vom Fieber und localer Reaction an der Injectionsstelle gewesen wäre und die er als Reaction des Knochenmarks auf das Arsen anspricht.

Auch Nägeli (7) fand sehr starke Leukocytose nach Salvarsaninjection.



Ueber die Antikörperproduction nach Arsenikalien ist mit folgenden Präparaten gearbeitet worden:

Salvarsan.

Friedberger und Matsuda (8) fanden bei gleichzeitiger Salvarsangabe eine erhebliche Steigerung (bis zum 32fachen) der Agglutininbildung gegenüber den Controlltieren.

Böhnke (9) fand beim Kaninchen, Ziege und Meerschweinchen eine erhebliche Steigerung der Antikörperbildung nach Salvarsaninjectionen. Diese Steigerung betraf indessen nur die Präcipitine, Antitoxine, Bakteriotropine und Bakericidine, während die complementbindenden Zwischenkörper sich nicht stärker bildeten wie bei den Controllen.

Reiter (10) glaubt auf Grund seiner Versuche eine wesentliche Antikörpersteigerung beim Salvarsan ableugnen zu sollen. Um die Differenzen in der Agglutininbildung bei einzelnen seiner Tiere zu erklären, schreibt er diesen Tieren individuelle Prädisposition zu. Auffällig ist nur sehr, dass diese Disposition nur bei Salvarsantieren auftritt, und dass auch die geringen Differenzen durchweg zugunsten der Salvarsantiere auftreten. Ich glaube daher, dass man die Versuchsprotokolle — entgegen dem Autor — im Sinne einer positiven Beeinflussung der Antikörperbildung durch Salvarsan deuten muss.

Bierbaum (11) konnte durch Application kleiner Salvarsandosen schwächere Rotlaufinfectionen heilen. Er hat auch Milzbrandinfectionen geheilt; doch scheint hier nach den Erfahrungen von Becker, Schuster, Bettmann und Laubenheimer, Neufeld und Schiemann eine specifische Affinität des Salvarsans zum Krankheitserreger vorzuliegen.

Neuber (12) fand nach Injection von Salvarsan (auch Sublimat und Calomel) eine erhebliche Steigerung der opsonischen Kraft des Serums.

Nicolas, Courmont und Gaté (13) fanden bei Ziege und Hund nach Injection von Salvarsan ein unter der Beobachtung dauerndes Ansteigen des Agglutinintiters für Typhus und Tuberculose. Ihre negativen Versuche bei Kaninchen und Meerschweinchen sind deshalb nicht beweisend, weil sie von Antigenzuführung Abstand nahmen und somit auf das zufällig vorhandene Antigen oder auf die schon vorher erlernte Eigenschaft des Organismus, Antikörper zu bilden angewiesen waren.

Auch beim Menschen liegen schon Erfahrungen vor, die diese Mechanismen für den humanen Organismus sicherstellen.

Ehrlich (14) hatte bereits aus der Heilkraft der Milch mit Salvarsan gespritzter stillender Mütter geschlossen, dass das Salvarsan einen Reiz auf die antikörperbildenden Organe ausübt. Diese Annahme ist dann für den Menschen bestätigt worden.

Nicolas, Courmont und Charlet (15) fanden bei Syphilitikern, die sie mit Salvarsan spritzten, eine erhebliche Steigerung der Agglutinine für Tuberkelbacillen. Sie führten das darauf zurück, dass sie nur jugendliche Individuen behandelten, die also nach unseren sonstigen Erfahrungen häufig latent tuberculös sind (fand doch Franz (16) unter den als gesund eingezogenen Recruten zweier österreichischer Regimenter 61—68 pCt. auf Tuberculin positiv Reagierende).



Aumann (17) konnte in einem Fall von menschlicher Pest nach Salvarsaninjection ein Hochschnellen des Agglutinintiters von 1 : 40 auf 1 : 200 beobachten, während der Titer sonst ein erheblich niedrigerer ist.

Atoxyl.

Uhlenhuth (18 u. 19) hat schon die Hypothese aufgestellt, dass der Unterschied in dem Effect des Atoxyls auf Trypanosomen, je nachdem die Versuche in vitro oder am Tier angestellt wurden, in einer besonderen Beeinflussung der Körperzellen durch das Arsenpräparat seinen Grund habe. Es beschleunigt die Bildung von parasitociden Schutzstoffen. Es unterstützt schliesslich durch Anregung der blutbereitenden Organe die Phagocytose und befähigt die Makrophagen, die Vernichtung der bereits geschwächten Parasiten zu unterstützen.

Agazzi (20) fand in Friedbergers Laboratorium sowohl bei Atoxyl wie auch bei arseniger Säure, Arsenophenylglycin und dem durch Thioglykolsäure reducierten Atoxyl regelmässig eine bedeutende Steigerung der Agglutininbildung bei vaccinierten Kaninchen.

Negative Resultate fand So (21). Atoxyl änderte in seinen Meerschweinchenversuchen nicht den Complementgehalt. Das ist sehr begreiflich, da nach den neueren Untersuchungen von Lippmann-Plesch (22) und Fränkel (23) das hämolytische Complement ausser jeder Beziehung zum Knochenmark und den Leukocyten steht. Inwieweit die negativen Erfolge beim Kaninchen — die Agglutininbildung war beim Atoxyltier nicht höher wie bei den Controllen — auf einer zu hohen Atoxyldose beruhte, ist nicht festzustellen.

Auch Peschic (24) glaubte in sehr geistvollen Versuchen die Atoxylwirkung auf das Knochenmark ausschliessen zu können. Wir wissen von den steirischen Arsenessern sowie durch die Versuche Cloettas (25), dass der Körper sich an Arsen gewöhnt. Peschic gewöhnte nun Hühner an Atoxyl und inficierte sie dann mit Spirillen. Und diese arsengewöhnten Tiere wurden durch dieselben minimalen Arsendosen von ihren Spirillen befreit wie die Controllhühner. Peschic schliesst daraus, dass es sich um directe Parasitotropie des Atoxyls handelt, da er die auf die Körperzellen wirkende Componente ausgeschaltet zu haben glaubt. Ganz bindend sind aber auch diese Versuche nicht, da — nach meinen eigenen Erfahrungen mit Arsacetin — die Reizdosis für Antikörperproduction eine ganz minimale sein kann. Wie geringe Antigenmengen zur Auslösung von Immunkörpern genügen, ist bekannt. Das Knochenmark scheint ein sehr sensibler Apparat zu sein, der eben auch schon auf kleinste Arsenmengen, die natürlich trotz der doch nur relativen „Arsenfestigkeit“ zur Wirkung gelangen, anspricht.

Arsacetin.

Mit Arsacetin konnte ich (1) bei im Agglutiningleichgewicht befindlichen Tieren eine ganz erhebliche Steigerung des Titers auslösen.

Meyer-Gottlieb (26) erklären die Wirkung dieser Medicamente, zu denen sie auch das Eisen und Quecksilber nehmen, durch Hemmungen der Oxydation, durch Sauerstoffmangel.



Die Wirkung des Höhenklimas auf die Blutbildung ist ja durch den Nachweis der Erythroblasten im Blute durch Schaumann und Rosenquist geführt. Und von der günstigen Wirkung des Hochgebirgsklimas auf chronische Infectionen, wie Phthise, Malaria usw. machen wir ja klinisch dauernd Gebrauch.

Auch die Wirkung der Kuhnschen Saugmaske scheint auf diesem Mechanismus zu beruhen. Zu dieser Annahme zwingt schon die durch Kuhn's Theorien nicht erklärliche Leukocytose.

Dass das Quecksilber in minimalen, lange fortgesetzten Dosen (Sublimat) eine Vermehrung der roten Blutkörperchen bewirkt, stellte Schlesinger (27) u. a. fest. [Ebenso ist die Anämie bei chronischen Sublimatintoxicationen bekannt, sowie, wie leicht chronisch Quecksilbervergiftete intercurrenten Infectionen erliegen, Kaufmann (28)]. Die günstige Wirkung des Sublimats auf die Antikörperproduction konnte Kalledey (29) feststellen [vgl. auch die oben citierte Arbeit von Neuber (12)].

Bacelli (30) und Lolle (31) behandelten mit Sublimat erfolgreich perniciöse Anämien.

2. Blutgifte.

Wenn unsere drei Voraussetzungen richtig waren, dass:

1. Gifte, die zum Blutkörperchen eine Affinität haben, auch aufs Knochenmark (die Mutterzelle) einen Einfluss haben müssen,
2. der giftigen Dosis nach dem biologischen Grundgesetz eine reizende Dosis vorangehen musste,
3. Reize und Gifte für die Blutkörperchenbildung auch für die Antikörperbildung Stimulantien sein müssten,

so musste es gelingen, mit kleinen Dosen von bekannten Blutgiften auch die Steigerung der Antikörperproduction auszulösen und mit grossen die Antikörperproduction zu lähmen.

Tatsächlich konnten auch Tallquist und Madsen feststellen, dass sie mit ausgesprochenen Blutgiften, mit Pyrogallol und Pyridin, bei Ziegen, die gegen Vibriolysin und Staphylolysin immunisiert waren, ein Ansteigen der Antikörpercurve erhielten[1]).

Und Lüdke und Körber (33) sahen in ihren schönen Versuchen, dass durch anämisierend wirkende Gifte eine abklingende Antikörperproduction wieder gesteigert werden konnte, und dass Störungen in der Production der Antikörper vornehmlich nach der Einwirkung von Blutgiften auftreten (Pyridin, Laponin, hämolytischen Seris).

Melnikowa und Wersiluwa (5) spritzten gegen Typhus immunisierten Kaninchen Hydroxylamin oder Phenylhydrazin ein. Sie erzielten einen senkrechten Abfall der Erythrocyten und des Agglutinintiters.

3. Blutverluste.

Dass Blutverluste einen enormen Reiz auf das Knochenmark ausüben, ist uns klinisch längst bekannt. Wissen wir doch, wie energisch und schnell z. B. nach starken Magenblutungen das Blut regeneriert

1) Dass die Blutgifte (Kali chloricum, Pyrogallol, Pyrodin, Benzolderivate) eine Leukocytose bewirken, führt Nägeli an.



wird; treten nach Douglas doch bei experimentellen Blutverlusten sogar Erythroblasten im Blute als Zeichen der stürmischen Neubildung auf. Man hat dies ja sogar therapeutisch verwandt, indem man bei Chlorose Aderlässe verordnete.

Friedberger und Dorner (34) fanden nun in der Tat, dass bei 14 von 15 Versuchstieren die Wirkung von Aderlässen auf die Antikörperproduction eine sehr günstige war. Und dass unsere alten Aerzte bei acuten Infectionen von den Aderlässen günstige Wirkung zu sehen glaubten, ist bekannt.

B. Mittel, die vorzugsweise die leukoblastische Function des Knochenmarks stimulieren.

Hetol.

P. Th. Müller (35) konnte bei 11 von 14 Tieren die Agglutininproduction auf das Dreifache steigern. Krone (36) erhielt beim Menschen bei fibrinöser Pneumonie nach Hetolinjectionen prompt ein Auftreten der Krisis.

Bakterien, Sera, locale Leukocytotica.

Dass alle diese Eingriffe, die leukocytoseerregend wirken, eine erhebliche Schutzwirkung gegen bakterielle Infectionen haben, ist wohl nur so zu erklären, dass sich ausser der Leukocytose die erforderlichen specifischen Antikörper unter diesem Reiz in erheblich höherem Maasse wie gewöhnlich bilden. So erklären sich die Wundererfolge unspecifischer Seren, sowohl am Krankenbett, als im Tierexperiment. Ebenso erklärt sich die von den alten Aerzten schon beobachtete günstige Wirkung intercurrenter Erysipele auf andere Infectionen (37), die Wirkung von Tuberculininjectionen bei anämischen Zuständen junger, chlorotischer, aber nicht tuberculöser Mädchen, sowie bei anderen Infectionen. Aber ich möchte hier darauf hinweisen, dass sich diese Mittel auch bei der perniciösen Anämie bewähren.

Wir haben uns ja jetzt wieder der Serumtherapie, die ursprünglich als Transfusion gedacht war, zugewandt. Und dabei hat sich die überraschende Tatsache ergeben, dass die Menge des injicierten Serums ziemlich bedeutungslos ist, dass es eben lediglich auf den Reiz ankommt, den diese Seruminjection aufs Knochenmark ausübt.

Die neuerlichen Theorien, die perniciöse Anämie als eine vom Darm ausgehende Intoxication zu erklären, haben Versuche gezeitigt, die Anämie mit Colivaccine zu behandeln, und zwar mit günstigem Erfolge. Ich glaube, dass das Vaccin hier als Knochenmarksreiz und nicht specifisch antibakteriell gewirkt hat.

Dass eine Schädigung des Knochenmarkes bei schweren Infectionen erfolgt, beweist die bei Sepsis häufig beobachtete Anämie.

Radioactive Substanzen.

Gewissermaassen die Probe auf das Exempel stellten die radioactiven Körper dar. Da die Röntgenstrahlen eine elective Wirkung auf die jungen Zellen, insbesondere auch auf die Leukocyten haben, verwenden wir sie ja täglich zur Behandlung von der Strahlung zugänglichen Tumoren

und Leukämien. Dass Radium und Thorium X eine ausgesprochene Affinität zum Knochenmark haben, ist aus den Untersuchungen von Plesch (38) bekannt, der bereits nach 24 Stunden 75 pCt. bzw. 64 pCt. der Radioactivität im Knochenmark wiederfinden konnte.

Dass auch für die radioactiven Stoffe das biologische Grundgesetz von Rudolf Arndt gilt, beweisen klinische, therapeutische und experimentelle Erfahrungen.

v. Noorden und Falta (41) teilen mit, dass man bei Angestellten der Fabriken radioactiver Substanzen sowohl Hyperglobulie — also Reizwirkung —, als Leukopenie — Lähmungswirkung — beobachten könne.

Die Reizwirkung der Strahlen auf die Erythropoese zeigen die therapeutischen Erfolge Pleschs mit Thorium X bei der perniciösen Anämie, sowie die Hyneks (42) und Plehns (43) mit Röntgenstrahlen bei derselben Krankheit.

Dass die Strahlen die Leukopoese stark stimulieren, beweisen die bisher publicierten Fälle von Leukämie bei Radiologen (citiert bei 44), sowie für das Radium die Experimente von Heineke (44), Zehner und Kiazim (45), sowie für Röntgenstrahlen u. a. die Versuche von Wöhler (46).

Die schädigende Wirkung grosser Strahlendosen demonstrieren uns die Behandlungserfolge des Thorium X und der Röntgenstrahlen bei der Leukämie, ferner die von Zehner und Kiazim (45) beobachtete Leukopenie bei dauernder Radiuminhalation. Dass grosse Strahlendosen auch die Erythropoese schädigen, beweisen die Leukämien, die bei langdauernder Bestrahlung auch eine Verminderung der Erythrocyten aufweisen.

Die Skala der Reaction scheint für die Strahlen die zu sein, dass zuerst — nach Wöhler (46) beim Menschen schon nach $1^1/_2$ bis 2 Minuten (!) Bestrahlung — eine Leukocytose, dann die Leukopenie auftritt, dann erst die Anregung der Erythropoese und zu allerletzt die Erythropenie erfolgt. Die Antikörperanregung scheint etwa bei derselben Strahlendosis, wie die Leukopenie einzutreten. Uebrigens geben auch schon Pappenheim-Plesch (38) an, dass die Erythrocyten resistenter seien, wie die Leukocyten (Anm. S. 108 des S.-A.). Diese Feststellung scheint deshalb von Wichtigkeit zu sein, weil wir mit Plesch glauben, dass in der Tat bis zum Auftreten einer Leukopenie keine Thoriumschädigung zu befürchten sei.

Ueber die Einwirkung der radioactiven Substanzen auf die antikörperbildende Function des Knochenmarks liegen erst wenige Arbeiten vor. Hauptsächlich ist hier mit Röntgenstrahlen und Radiumemanation gearbeitet worden. Und entsprechend der Schwäche der Radiumemanation hat man mit dieser Strahlenapplication fast stets Anregung der antikörperhaften Eigenschaften erhalten. Mit den Röntgenstrahlen, die man gewöhnlich in massigen Dosen applicierte, erzielte man schwere Schädigungen der Antikörperbildung.

Radium.

Reiter (47) fand, dass die Radiumemanation die phagocytäre Tätigkeit der Blutzellen anrege, in einzelnen Fällen bis zu 30 pCt.



Schütze (48) stellte bei Typhus und Cholera eine geringe Besserung der Agglutininbildung fest, die er bei Prodigiosus vermisste.

v. Klecki (49) bekam einen steigernden Einfluss der Radiumemanation gegenüber Bacterium coli und Staphylokokken, dagegen verringernden gegenüber Tuberkelbacillen als Ergebnis.

Röntgenstrahlen.

Einen steigernden Einfluss beobachteten nur Uhlenhuth und Buchner. Uhlenhuth (19) erwähnt als Curiosum, dass eine leicht inficierte Dourine-Maus durch Röntgenstrahlen für $1^1/_2$ Monate geheilt wurde; „die Strahlen wirken vielleicht reizend auf die Körperzellen im Sinne einer verstärkten Production natürlicher Schutzstoffe". Buchner (50), der übrigens Hochfrequenzströme und ultraviolette Strahlen wirkungslos fand, spricht den Röntgenstrahlen eine gewisse, nicht starke Schutzwirkung zu. Unterwirksame Vaccindosen gaben bei Combination mit Röntgenstrahlen Schutz gegen eine nachfolgende Trypanosomeninfection.

Die Schädigung des Antikörperapparates fanden Laewen, Fränkel, Schillig und Benjamin-Sluka. Laewen (51) stellte fest, dass langdauernde Röntgenstrahlung die Bildung der Agglutinine verhindert. Und ebenso, dass mit massigen Dosen stundenlang bestrahlte Tiere nachfolgenden Infectionen eher erlagen wie die Controlltiere (Kaninchen-Staphylokokken, Mäuse-Pyocyaneus, Ratten-Anthrax). Die Bactericidine wurden nicht beeinflusst. Dass es sich hier um „lähmende" Dosen handelt, beweist der gleichzeitig erhobene Befund der Leukocytenverminderung. Fränkel-Schillig (52) erhoben bei Kaninchen bei reichlicher Bestrahlung und bei Typhusimmunisierung eine Leukopenie, sowie eine Schädigung des agglutininbildenden Apparates. Benjamin und Sluka (53), die ebenfalls mit grossen Dosen arbeiteten, stellten ein Fehlen der Präcipitinbildung bei röntgenisierten Tieren fest. Auch sie fanden, wie schon Laewen, dass einmal gebildete Präcipitine bzw. Agglutinine weder in vivo noch in vitro durch die Bestrahlung geschädigt wurden.

Leidenfrost (54) fand keine Beeinflussung der Präcipitinbildung. Seine Dosierung „5 Minuten" macht jede Beurteilung unmöglich.

In der umstehenden Tabelle sind diese Ergebnisse der Literatur systematisch eingeordnet.

Meine Versuche, die immunisatorischen Vorgänge zu steigern und diese Steigerung sinnfällig zu machen, gingen nun in drei Richtungen. Ich suchte die Bildung eines einfachen Antikörpers — als solchen wählte ich die bequem messbaren Immunagglutinine — und eines solchen vom Amboceptorentypus (Immunhämolysine) durch Thorium X in kleiner, in „Reizdosis" zu stimulieren.

Endlich wählte ich das klinische Tierexperiment, um festzustellen, ob es gelänge, durch Thorium X ein Tier von einer Infection zu heilen, der gleich stark inficierte Controlltiere erlagen.

Die Versuchstechnik war folgende: Eine Serie von 6 Tieren wurde gegen Typhus immunisiert. Sie bekamen zu diesem Zweck einen Monat hindurch wöchentlich je eine Oese bei 60° abgetöteter Typhus-

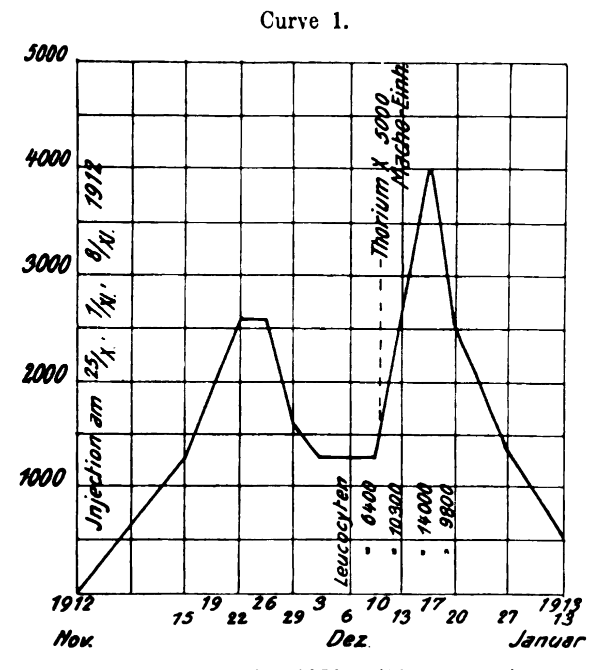


	Reiz			Lähmung		
	Erythrocyten	Leukocyten	Antikörper	Erythrocyt.	Leukocyt.	Antikörper
Arsenikalien (Salvarsan Atoxyl Arsacetin)	Therapie der perniciösen Anämie Experimentelle Hyperglobulie (Lippmann)	Spiethoff[6]) Naegeli[7])	Friedberger[8]) Böhnke[9]) Reiter[10]) Bierbaum[11]) Neuber[12]) Nicolas usw. [13]) [15]) Ehrlich[14]) Aumann[17]) Uhlenhuth[18]) [19]) Agazzi[20]) So[21]) (Peschic)[24]) Lippmann[1])	Arsen-Anämie		
Höhenklima	Exper. u. klinische Hyperglobulie (Schaumann, Gaule, Rosenquist)		Therapie der chron. Infecte (Malaria, Phthisis)			
	Kuhnsche Saugmaske					
Quecksilber	Therapie der perniciösen Anämie [Bacelli[30]), Lolli[31])] Experimentelle Hyperglobulie [Schlesinger[27])]		Calledey[29]) Neuber[12])	Hydrargyrum-Anämie [Kaufmann[28])]		Chronisch Er… Kranke erlie… stets Infecte…
Blutgifte (Pyrodin, Pyrogallol, Saponin)		Leukocytose (Naegeli)	Lüdke-Körber[32]) Tallquist-Madsen[33])	Anämie		Melnikowa-Werulowa
Blutverluste	Regeneration unter Erythroblastose Aderlasstherapie der Chlorose		Friedberger-Dorner[34]) Aderlass bei Infectionen	Aplasie des Markes		
Hetol		Landerer	P. Th. Müller[35]) Krone[36])			
Bacterien, Sera usw.	Therapie der perniciösen Anämie durch kleine Serummengen		Intercurrente Erysipele. Unspecifische Serumheilung	Anämie bei Sepsis (Türk)		
	In Fabriken, in denen radioactive Substanzen gewonnen werden, findet man nach von Noorden und Falta[41]): Hyperglobulie und Leukopenie.					
Radioactive Substanzen		Radiologenleukämie[44])				
Röntgenstrahlen	Therapie der perniciösen Anämie [Hynek[39]), Plehn[40])]		Buchner[50]) Uhlenhuth[19])	Röntgenschädigung	Leukämietherapie	Fränkel-Schillig[52] Laewen[illegible] Benjamin-Sluka[illegible]
Radium		Heineke[44]) Zehner und Kiazim[45])	Reiter[47]) Schütze[48]) v. Klecki[49])		Leukopenie Zehner u. Kiazim[45])	
Thorium X	Therapie der perniciösen Anämie (Plesch)		Lippmann	[Pappenheim-Plesch[34])]	(Plesch)	

bacillen intravenös eingespritzt. Der anfänglich ziemlich hohe Agglutinintiter begann nach einiger Zeit abzufallen. Nachdem dies Sinken durch mehrere Untersuchungen sichergestellt war, wurde den Tieren eine Thorium X-Dosis von etwa $1^1/_2$ elektrostatischen Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht (ca. $^1/_4$ ccm Flüssigkeit) gegeben. Danach wurde das Serum wieder halbwöchentlich auf seinen Titer untersucht.

Abgesehen von diesen sofortigen Untersuchungen wurde jedesmal eine kleine Serummenge aufgehoben; um die „Aderlasswirkung" auszuschalten, wurden immer nur $1—1^1/_2$ ccm Blut aus der Ohrvene entnommen. Diese Serumproben lagerten nach Abschluss der Versuche etwa 6 Wochen im Eisschrank. Dann wurden in einem Versuche sämtliche Serumproben eines Tieres gegen dieselbe Typhuskultur aus-

Curve 1.



Kaninchen 198. 1850 g (10. 12. 1912).

gewertet. Die Agglutination wurde so vorgenommen, dass in 1 ccm der entsprechenden Serumverdünnung eine Oese 24 stündiger Typhuscultur verrieben wurde. Nach zweistündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° wurden die Proben makroskopisch beurteilt. Von den 6 Tieren blieben nur 3 am Leben. Ueber das Ergebnis berichten die Curven 1—3.

Wir sehen daraus, dass eine kleine Thoriumdose imstande ist, einen im Abklingen befindlichen Agglutiningehalt in allen 3 Fällen erheblich zu steigern, einmal sogar über den anfänglichen Maximalpunkt hinaus.

Nachdem also dieser Versuch eine einwandfreie Steigerung der Agglutinine durch das Thorium X ergeben hatte, ging ich zum Versuche über, auch die Amboceptoren durch gleiche Factoren zu beeinflussen.

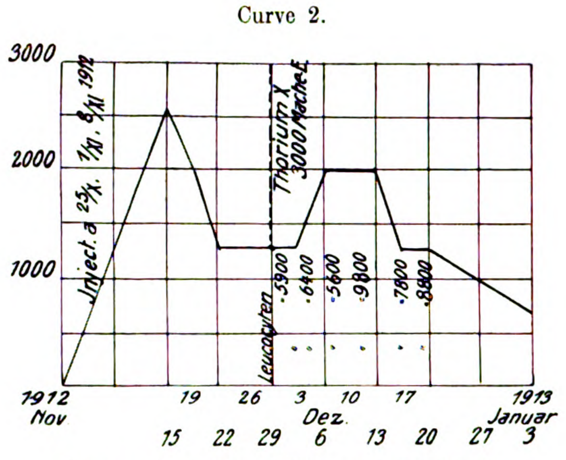
Ich will mich hier nicht weiter mit der Technik der ganz analog angestellten Versuche näher befassen. Nur möchte ich hier ausdrücklich hervorheben, dass ich auch hier sämtliche Proben desselben Tieres



sammelte, 6—8 Wochen ablagerte und dann in ein und demselben Versuch mit demselben Complement und derselben Hammelblutaufschwemmung untersuchte.

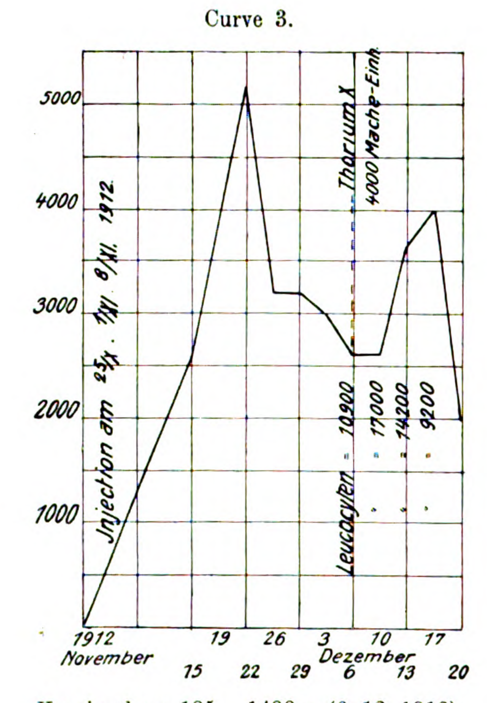
Alle diese Versuche waren negativ. Soviel ich auch die Thorium X-Dose nach oben und unten variierte, es gelang mir in

Curve 2.



Kaninchen 199. 2200 g (29. 11. 1912).

Curve 3.



Kaninchen 185. 1400 g (6. 12. 1912).

keinem Falle eine Curve, die von der des normalen Antikörpergehaltes abwich, zu erhalten. Auch Versuche mit Salvarsan, bei denen ich mit den Dosen von Friedberger arbeitete (0,07 pro Kilogramm) hatten negativen Erfolg.



Auffallenderweise berichten nun auch andere Forscher hier über Misserfolge.

Klieneberger (55) fand einen frappanten Einfluss der Stauung auf die Agglutininbildung, ein Einfluss auf die Hämolysinbildung blieb aus.

Böhnke (56) konnte durch Salvarsaninjectionen wohl die Präcipitine, Antitoxine, Bakteriotropine und Bactericidine steigern, nicht aber die complementbindenden Antikörper. Ja, dasselbe Tier, dessen Serum $17^1/_2$ mal so stark Choleraextract präcipitierte, wie das Controlltier, hatte ein 40 mal geringeres Complementbindungsvermögen, wie dieses. Auch bei einem anderen Tierpaare fand er ein derartiges Dissociieren der Präcipitin- und Amboceptorencurve.

Läwen (51) endlich fand durch massige Röntgendosen, die die Agglutininbildung verhindern, die Amboceptorenbildung nicht wesentlich beeinflusst.

Endlich haben Blaschko und ich Versuche gemacht, durch Thorium X-Reizdosen beim Menschen, die wir von 20—200 elektrostatischen Einheiten variierten, eine negative Wassermannsche Reaction bei sicheren Luetikern in eine positive zu verwandeln. Alle diese Versuche sind missglückt. Ich glaube daher, dass die Provocation einer positiven Reaction durch Salvarsan nicht à conto einer durch das Salvarsan gesetzten Knochenmarksreizung, sondern à conto einer Spirochätenauflösung und dadurch freiwerdender antigen wirkender Substanzen aus dem Spirochäteninnern bedingt wird.

Die Frage, ob Antikörper vom Amboceptorencharakter in anderen Organen wie den hämatopoetischen gebildet werden, ob ihre jetzt vielfach angenommene Identität zu Recht besteht, kann natürlich auf Grund dieser Versuche nicht entschieden werden. Nur ist die Uebereinstimmung von vier Untersuchern, die alle positiven Agglutinin- und negativen Amboceptorenbefund erhoben, auffallend und in gewisser Beziehung fällt auch in die Wage, dass ich und Plesch sowie Fränkel nachweisen konnten, dass das zu diesen Amboceptoren passende Complement sicher nicht in den Productionsstätten der Antikörper erster Ordnung entsteht.

Ich habe zum Schlusse endlich geprüft, ohne mich darum zu kümmern, welche Antikörper durch meine Application beeinflusst wurden, ob es möglich sei, die Tiere durch Knochenmarksreize vor einer sonst absolut sicher tötenden Infection zu retten.

Ich wählte dazu eine Bakterienart, die nach den Untersuchungen von Neufeld und Schiemann (57) durch Thorium X und Salvarsan, das ich bei diesen Versuchen zur Controlle mit heranzog, sicher nicht im desinfectorischen Sinne beeinflusst wurde: Pneumokokken. Ich experimentierte an Mäusen.

Zuerst titrierte ich die Pneumokokkenbouillon (Stamm Neufeld 1a, stets abwechselnd in Maus und Serumbouillon gezüchtet).

Von dieser Cultur tötete $^1/_{10}$ ccm in der Verdünnung 1:500000 eine Maus von 20 g Gewicht binnen zweimal 24 Stunden.

Ich ging nun in der Weise vor, dass ich einer Serie Mäusen 24 Stunden vorher $^1/_2$ ccm Salvarsanlösung 1:1500, einer anderen Serie



Thorium X (500 Macheeinheiten) in $^1/_2$ ccm Flüssigkeit intravenös gab. Zur Controlle erhielten die Mäuse einer dritten Serie $^1/_2$ ccm Kochsalzlösung intravenös. Dann erhielten alle drei Serien die gleiche Menge Pneumokokkencultur subcutan. Die entscheidenden Versuche wurden natürlich an einem Tage und mit demselben Pneumokokkenbouillonröhrchen angestellt.

Tabelle I.

$^1/_2$ ccm Salvarsan 1 : 1500	$^1/_2$ ccm Thorium X 500 ME	$^1/_2$ ccm Kochsalzlösung	24 Std. später intravenöse Infection 1 : 50 000	Exitus am Tage						
				1	2	3	4	5	6	7
18 g			$^1/_2$			+				
19 g			$^1/_2$			+				
20 g			$^1/_2$					+		
18 g			$^1/_2$				+			
	19 g		$^1/_2$				+			
	20 g		$^1/_2$				+			
	17 g		$^1/_2$			+				
	22 g		$^1/_2$					+		
Controllen		20 g	$^1/_2$		+					
Controllen		19 g	$^1/_2$	+						
Controllen		18 g	$^1/_2$	+						
Controllen		20 g	$^1/_2$			+				
17 g			$^1/_4$					+		
22 g			$^1/_4$				+			
19 g			$^1/_4$				+			
20 g			$^1/_4$				+			
	18 g		$^1/_4$						+	
	19 g		$^1/_4$				+			
	21 g		$^1/_4$			+				
	22 g		$^1/_4$					+		
Controllen		17 g	$^1/_4$	+						
Controllen		21 g	$^1/_4$	+						
Controllen		19 g	$^1/_4$	+						
Controllen		21 g	$^1/_4$		+					

Bei dieser Wahl der Dosen, dem 50- bzw. dem 25fachen der tödlichen Dosis gelang es mir durch die Vorbehandlung nur, den Tod der Versuchstiere gegenüber den Controllen herauszuschieben. Am Ende des zweiten Tages waren mit Ausnahme einer schwerkranken Maus alle nicht behandelten Mäuse tot, während die behandelten ausnahmslos noch lebten. Allerdings starben auch sie alle in den nächsten drei Tagen.

Ging ich aber mit der Stärke der Infection herab, so dass ich nur noch mit dem 5fachen, bzw. dem $2^1/_2$fachen der Dosis letalis arbeitete, so konnte ich alle vorbehandelten Tiere bis auf eines retten, während alle Controllen der Infection erlagen (s. Tabelle II).

In diesen Versuchen ist es in einwandfreier Weise gelungen, Tiere durch unspecifische medicamentöse bzw. physikalische Vorbehandlung vor einer absolut tödlichen Infection zu retten. Ich glaube, dass dieses Princip der Resistenzerhöhung in der Bekämpfung der Infectionen ausgebaut werden kann und dann Erfolg verspricht. Schliesslich dient ja der ganze klinische Apparat der „Pflege", des „hygienischen Comforts"

Tabelle II.

1/2 ccm Salvarsan 1 : 1500	1/2 ccm Thorium X 500 ME	1/2 ccm Kochsalzlösung	24 Std. später intravenöse Infection 1 : 500 000	Exitus am Tage						
				1	2	3	4	5	6	7
19 g			1/2				lebt			
21 g			1/2				lebt			
17 g			1/2						+	
20 g			1/2				lebt			
	21 g		1/2				lebt			
	20 g		1/2				lebt			
	20 g		1/2				lebt			
	19 g		1/2							
Controllen		21 g	1/2			+				
Controllen		22 g	1/2		+					
Controllen		21 g	1/2		+					
Controllen		20 g	1/2			+				
20 g			1/4						+	
21 g			1/4				lebt			
19 g			1/4				lebt			
18 g			1/4				lebt			
	21 g		1/4				lebt			
	23 g		1/4				lebt			
	19 g		1/4				lebt			
	17 g		1/4				lebt			
Controllen		20 g	1/4			+				
Controllen		22 g	1/4			+				
Controllen		23 g	1/4		+					
Controllen		21 g	1/4		+					

auch nur dazu, die Resistenz des Körpers zu stärken. Diese Erhöhung der Resistenz ist aber auch durch Arzneimittel zu erreichen und jedenfalls gut zu unterstützen. Die ganze Richtung der letzten Jahre ist darauf ausgegangen, „specifische" Schutzstoffe zu finden. Aber diese Bestrebungen dürften mit unseren bisherigen Erfolgen ihren Abschluss gefunden haben, wie auch Ehrlich jüngst betont hat.

Aber ausser der Chemotherapie verdienen auch die unspecifischen Schutzmittel unsere volle Beachtung, zumal andere Versuche die Hoffnung erwecken, dass es gelingen dürfte, auch diese Schutzstoffe unspecifischer Natur passiv zu übertragen.

Zusammenfassung.

1. Wie allen anderen Knochenreizen wohnt auch dem Thorium X die Fähigkeit inne, ausser der Erythro- und Leukopoese auch die Antikörperproduction zu steigern.

2. Thorium X vermag die Agglutininproduction, die im Absinken begriffen ist, ohne neue Antigenzufuhr energisch zu steigern.

3. Thorium X und Salvarsan vermögen in der „Reizdosis" Mäuse vor einer vielfach tödlichen Pneumokokkeninfection zu retten.

4. Einen Einfluss auf die Amboceptorenproduction haben die Knochenmarksreize nicht, so dass für diese Antikörper eine anderweitige Entstehung in Frage gezogen werden kann.



5. Eine Provocation der Wassermannschen Reaction bei negativ reagierenden Luetikern durch Thorium X ist nicht möglich. Die Provocation durch Salvarsan ist auf die Auflösung von Spirochäten und dadurch erzielte neue Antigenzufuhr zurückzuführen.

6. Neben den specifischen Schutzstoffen vermag auch die — active wie passive — Steigerung der unspecifischen Schutzstoffe Infectionen wirksam zu bekämpfen.

Literatur.

1. Lippmann, Ueber die specifische Stimulation der antikörperbildenden Organe bei Infectionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 37.
2. Arndt, Rudolf, Das biologische Grundgesetz. Monographie. Greifswald 1892 und Hugo Schulz, Pharmakotherapie. Berlin-Wien 1898.
3. Reiter, H., Studien über Antikörper: Bildung in vivo und in Gewebsculturen. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Originale. 1913. Bd. 18. Nr. 1. S. 5—61.
4. Parou et Laubry, Les états anémiques: Leur indice opsonique, leur valeur phagocytaire. Comptes rendus de la société de biologie. 1909. T. 68. p. 1080.
5. Malnikowa und Werulowa, Ueber die Wirkung der Blutgifte auf die Agglutination von Typhusbacillen. Centralbl. f. Bakteriologie. 1912. I. Abt. Orig. Bd. 66. S. 525.
6. Spiethoff, Arsenobenzol bei Syphilis. Münchener med. Wochenschr. 1910. Nr. 35.
7. Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1912. S. 298.
8. Friedberger und Matsuda, Ueber den Einfluss des Salvarsans auf die Intensität der Antikörperbildung beim Kaninchen. Therap. Monatsh. Mai 1911. XXV.
9. Böhnke, Die Beeinflussung der Intensität der Immunkörperbildung durch das Salvarsan. Zeitschr. f. Chemotherapie. 1912. Orig. Bd. 1. S. 136. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 25. S. 1176.
10. Reiter, Beeinflusst das Salvarsan die Bildung der Antikörper? Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1912. Bd. 15. H. 2/3.
11. Bierbaum, Die Behandlung bakterieller Infectionen mit Salvarsan. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 38. S. 2012.
12. Neuber, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. Citiert nach 10.
13. Nicolas, Courmont et Gaté, Production expérimentale des agglutinines chez les animaux par les injections de salvarsan. Comptes-rendus hebdom. des séances de la société de biologie. 1912. T. 73. p. 245.
14. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Referatheft vom 20. Mai 1911.
15. Nicolas, Courmont et Charlet, Développement des agglutinines tuberculeuses chez les syphilitiques par les injections de salvarsan. C.-r. de la soc. de biol. 1912. T. 73. p. 243.
16. Franz, Die Bedeutung des Tuberculins für die Frühdiagnose der Tuberculose und die erste Anwendung derselben in der Armee. Wiener med. Wochenschr. 1903. Bd. 52. Nr. 36, 37, 38.
17. Aumann, Beobachtungen nach Salvarsaninjection bei einem Fall von menschlicher Bubonenpest. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 38. S. 2166.
18. Uhlenhuth-Gross, Untersuchungen über die Wirkung des Atoxyls auf die Spirillose der Hühner. Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt. 1907. Bd. 27. S. 231.
19. Uhlenhuth, Hübner und Woithe, Experimentelle Untersuchungen über Dourine mit besonderer Berücksichtigung der Atoxylbehandlung. Arbeiten aus d. Kais. Gesundheitsamt. 1907. Bd. 27. S. 256. 1909. Bd. 29. S. 403.
20. Agazzi, Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Bd. 1. S. 1904.



21. So, Beeinflusst Atoxyl die Bildung der Antikörper? Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 13. S. 452.
22. Lippmann und Plesch, Sind die Leukocyten die Quelle der Complemente? Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1913. Bd. 17. H. 5.
23. Fränkel, Der Einfluss der Röntgenbestrahlung auf das hämolytische Complement des Meerschweinchenserums. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 43.
24. Peschic, Versuche über die Wirkungsweise des Atoxyls. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Bd. 13. S. 364.
25. Cloetta, Ueber die Ursachen der Angewöhnung an Arsenik. Arch. f. exp. Path. u. Ther. 1906. Bd. 54. S. 196.
26. Meyer-Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. 2. Aufl. Berlin-Wien 1911.
27. Schlesinger, Arch. f. exper. Pathol. u. Ther. 1881. Bd. 13.
28. Kaufmann, Die Sublimatintoxication.
29. Lajos Kalledey, Der Einfluss der intravenösen Sublimatinjection auf die Schutzstoffe. Centralbl. f. Bakteriol. 1913. Bd. 68. H. 3 u. 4. S. 358.
30. Bacelli, Policlinico. 1907. Citiert nach Nägeli.
31. Lolli, Gaz. degli osp. 1907. Nr. 26. Citiert nach Nägeli.
33. Lüdke und Körber, Untersuchungen über den Verlauf der Antikörperproduction. Beitr. z. Klin. d. Infectionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. 1913. Bd. 1. H. 3. S. 473.
34. Centralbl. f. Bakteriol. Originale. 1905. Bd. 38.
35. P. Th. Müller, Arch. f. Hyg. Bd. 51.
36. Münchener med. Wochenschr. 1903. Nr. 9.
37. Literatur bei M. Hahn, Natürliche Immunität, in Kolle-Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorgan. II. Aufl. Bd. 2. S. 1009ff.
38. Plesch, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 12. H. 1.
39. Hynek, Ref. Folia haematolog. IV. Suppl.-H. S. 258.
40. Plehn, Ueber perniciöse Anämie. Berliner klin. Wochenschr. 1907. S. 742 und 779.
41. v. Noorden und Falta im Handb. d. Strahlenther., herausgeg. von Lazarus.
42. Hynek, Ref. in Folia haematolog. IV. Suppl.-H. S. 258.
43. Plehn, Ueber perniciöse Anämie. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 24. S. 742.
44. Heineke, Wie verhalten sich die blutbildenden Organe bei der modernen Tiefenbestrahlung? Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 48. S. 2657.
45. Zehner und Kiazim, citiert nach v. Noorden und Falta.
46. Wöhler, Inaug.-Diss. Halle 1908.
47. Reiter, Einfluss der Radiumemanation auf die Phagocytose (Opsonine). Centralblatt f. Röntgenstr. usw. 1910. Bd. 1. H. 8.
48. Schütze, Ueber den Einfluss des Radiums auf die Production von Antikörpern im tierischen Organismus. Med. Klinik. 1911. S. 1729.
49. v. Klecki, Einfluss der Radiumemanation auf die Phagocytose von Bacterien. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. 13. S. 589.
50. Buchner, Alfons, Ueber die Combination von specifischer Immunisierung und Einwirkung von Röntgenstrahlen, von Hochfrequenzströmen und ultravioletten Strahlen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskrankh. 1913. Bd. 74. H. 3. S. 411.
51. Laewen, Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten röntgenisierter Tiere gegen bacterielle Infection unter besonderer Berücksichtigung der Bildung specifischer Antikörper. Mitteilung. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurgie. 1909. Bd. 19. S. 141.
52. Fränkel und Schillig, Ueber die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Agglutinine. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Bd. 50. Nr. 28. S. 1299.

53. Benjamin und Sluka, Antikörperbildung nach experimenteller Schädigung des hämatopoetischen Systems durch Röntgenstrahlen. Wiener med. Wochenschr. 1908. Nr. 10. S. 311.

54. Leidenfrost, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf tierisches Blutserum. Zeitschr. f. Röntgenkunde u. Radiumforsch. 1910. S. 186.

55. Klieneberger, Ueber Immunkörperbildung (Agglutinine und Präcipitine) unter der Einwirkung der Stauung nach Bier. Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 19. H. 5. S. 836.

56. Böhnke, Die Beeinflussung der Intensität der Immunkörperbildung durch das Salvarsan. Zeitschr. f. Chemother. Orig. Bd. 1.

57. Neufeld und Schiemann, Ueber die Wirkung chemotherapeutischer Stoffe auf verschiedene Bakterien in vivo und vitro. Centralbl. f. Bakteriol. usw. I. Abt. Ref. Bd. 57. Beih. S. 183.



VII.

Aus dem Waisenhaus und Kinderasyl der Stadt Berlin
(Oberarzt: Prof. Finkelstein).

Die Beeinflussung der Magensaftsecretion durch Infection und deren Folgen auf die Magendarmstörungen des Säuglings.

Von

Dr. **B. Grünfelder,**
Assistent.

(Mit 1 Abbildung und 14 Curven im Text.)

Es ist eine jedem Kliniker bekannte Tatsache, dass jede fieberhafte Erkrankung mit Störungen des Magendarmkanals einhergehen kann. Wenn auch der Pädiater weit öfter als der Allgemeinkliniker diese Beobachtung machen muss, so bietet die Klinik der Erwachsenen auch schon zahlreiche Fälle, bei denen im Prodromalstadium und während der Infektion schwere Magendarmerscheinungen auftreten. Der erfahrene Arzt pflegt bei acut einsetzenden Erkrankungen, bei denen oft lediglich nur Durchfälle festzustellen sind, mit der Diagnose vorsichtig zu sein; er beschränkt sich in seinem Urteil nur auf die Constatierung der Infection. So documentiert sich eine Pneumonie im Beginn oft nur durch starke Diarrhöen. Es ist aber sicher, dass diese Diarrhöen als indirecte Wirkung der im Organismus localisierten Pneumokokken aufzufassen sind, dass nicht etwa die Pneumokokken sich im Darm festgesetzt haben und hier eine Diarrhöe bewirken. Um ein anderes noch eklatanteres Beispiel zu erwähnen, so sei auf die Sepsis im frühen Kindesalter verwiesen, in deren Verlauf oft profuse Diarrhöen auftreten. „Bei Sepsis beherrscht ein Magendarmsymptom oft dergestalt die Scene, dass durchaus der Eindruck eines Darmleidens erweckt wird, ohne dass dabei klinisch charakteristische Zeichen der Sepsis notiert werden.“

Die ersten Untersuchungen über den Zustand der Magenschleimhaut bei fieberhaften Erkrankungen finden wir bei Pavy[1]), der Extracte der Magenschleimhaut von an fieberhaften Erkrankungen Verstorbenen herstellte und sich überzeugte, dass dieselben eine bedeutende Verdauungskraft besitzen. Hoppe-Seyler war zu gleichen Resultaten gelangt. Schiff dagegen behauptete, dass man bei mit einer Magenfistel behafteten Tieren das vollständige Versiegen der Secretion eines zur Verdauung tauglichen Magensaftes während des Fiebers constatieren könne. Gluzinski versuchte nun systematisch vorzugehen und heberte bei fieberhaften Krankheiten täglich nach einer bestimmten Probemahlzeit den Magensaft aus. Er setzte diese Versuche auch in der Zeit der Reconvalescenz fort. Er kam auf Grund seiner Versuche zu dem Schluss, dass während der ganzen Dauer eines infectiösen Fiebers der Magensaft keine Salzsäure

1) Pavy, A treatise on the function of digestion. 1869. Cit. nach Gluzinski, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1888.



enthielte. Mit dem Aufhören des Fiebers oder etwas später stellte sich auch Salzsäure wieder ein. Bei chronischem Fieber sah er, wenn die hohe Temperatur schon längere Zeit anhielt, keine wesentliche Verringerung der Salzsäure. Er schloss daraus, dass das Verhalten des Magensaftes weniger durch die erhöhte Temperatur als durch die Art des Infectes beeinflusst wird.

Sassecki[1]) gelangt auf Grund von neun, bei Fiebernden angestellten Versuchen zu dem Schluss, dass die Quantität der Salzsäure nicht immer verringert sei; wenn jedoch Dyspepsie vorhanden sei, so sei dies in dem Mangel an Salzsäure begründet.

Während nun Darmstörungen bei Erwachsenen in der Regel von untergeordneter Bedeutung sind, spielen sie in der Pathologie des Säuglingsalters immer eine wichtige Rolle. Uffelmann untersuchte das Erbrochene bei acht fiebernden Kindern und fand Pepton, jedoch um so weniger, je stärker das Fieber war. Die Salzsäure war jedoch immer verringert.

Mit diesen Ergebnissen sind gewisse Anhaltspunkte gewonnen. Es liegt aber in der Begrenztheit des klinischen Versuches, dass dadurch kein Einblick in die functionelle Tätigkeit der Magendrüsen gewonnen wurde. Darüber kann nur der Tierversuch Aufschluss geben.

Salle hat am pathologisch-biologischen Institut in Berlin Versuche angestellt, durch die er nachwies, dass durch die Erhöhung der Aussentemperatur über eine bestimmte Grenze hinaus bei jungen Hunden ein Krankheitsbild zu erzeugen ist, das sich durch grosse Gewichtsverluste, Durchfälle und Erbrechen charakterisiert.

Die Untersuchung der secretorischen Magenfunction ergab bei diesen Hunden eine Verringerung der Gesamtsaftmenge, Herabsetzung der Gesamtacidität und des Gehaltes an freier Salzsäure. Aus der folgenden Tabelle I der Versuche Salles können wir sehen, dass die stündliche Secretion unter gleichen Bedingungen sich gleich vollzieht. Der Secretionsmodus und die

Tabelle I.

Datum	6. 8.	9. 8.	12. 8.	14. 8.	16. 8.	18. 8.	19. 8.	19. 8.	21. 8.
Aussentemp. . . .	24,8	23,7	30	31	15,7	30,0	30,0	29	21,2
Dauer . . . Std.	2½	2½	2	2	2½	2	2	3	2½
Nahrung . . . Milch	100 ccm	100 ccm	100 ccm	100 ccm	100 ccm	100 ccm	100 ccm	100 ccm	100 ccm
Menge	5,8	6,0	2,5	0,9	7,5	2,6	2,9	9,8 [2])	6,4
Gesamtacid. . . .	120	105	—	—	130	—	—	—	95
Freie HCl	100	80	—	—	95	—	—	—	80
Pepsin	1/526	1/500	1/800	1/1000	1/487	1/715	1/620	1/250	1/487
I.	0,6	0,6	0,3	0,1	0,8	0,2	0,4	0,2	0,8
II.	2,4	1,2	1,2	0,2	2,7	1,4	1,4	2,0	2,6
III.	1,6	2,4	0,8	0,5	2,2	0,8	1,0	2,8	1,8
IV.	0,8	1,6	0,2	0,1	1,6	0,2	0,1	2,4	0,8
V.	0,4	0,2	—	—	0,2	—	— [2])	2,0	0,4
	—	—	—	—	—	—	—	0,4	—
Temp.	38,3	38,5	39,4	39,5	38,4	39,4	39,4	—	38,2

1) Cit. nach Gluzinski.

2) Injection von Ringerlösung.



Secretionsmenge schwanken bei gleicher Temperatur des Hundes fast nicht. Die erhöhte Aussentemperatur bewirkt eine geringe Erhöhung der Eigenwärme des Tieres und damit ging eine Verringerung der Secretmenge Hand in Hand. In einer anderen Versuchsreihe applicierte Salle bei den Tieren locale Hitze und erzielte dadurch fast gleiche Resultate. Dieses letzte Ergebnis der Verringerung der Magensaftsecretion durch locale Einwirkung von Hitze auf den Magen bestätigte die Versuche der Pawlowschen Schule, die hohe Temperaturen auf die Magenwandungen wirken liessen.

Mit diesen Experimenten ist Salle zweifelsohne der Lösung der Frage nach der Wechselwirkung zwischen Erhöhung der Eigenwärme und Magendarmstörungen bei Säuglingen näher getreten. Für unsere Fragestellung scheint aber die Beantwortung mit dieser Versuchsanordnung nicht befriedigend zu sein. Ausserdem beraubt er sich, indem er als Standardnahrung Milch verwandte, eines Vorteiles; bei Ernährung mit Milch können die Ergebnisse nur in engen Grenzen differieren. Wir wissen, dass Milch an und für sich schon die Magensecretion stark hemmt. Es darf ferner die Erhöhung der Eigentemperatur durch vermehrte Wärmezufuhr von aussen nicht der Wärmeproduction als Folge von Infectionen gleichgestellt werden; die Wirkungen localer Wärmeapplication auf die Magengegend schliesslich dürfte von unserem Gesichtspunkte aus ebenfalls nicht herangezogen werden können, selbst dann nicht, wenn man mit Sicherheit pathologische Veränderungen des Gewebes ausschliessen könnte; denn Temperatursteigerung ist noch lange kein Fieber.

Da es darauf ankam, die Wirkung der Infection überhaupt und nicht der einzelnen Symptome der erhöhten Körperwärme zu eruieren, war es erforderlich, einen anderen Weg als den der äusseren Ueberwärmung zu wählen.

Deshalb haben wir zunächst Fieber durch Abscesse hervorgerufen und die Wirkung dieses Fiebers auf den Magen studiert. Allerdings glauben wir, dass diese Versuche nur zum Teil zur Erklärung der Magendarmstörungen fiebernder Kinder herangezogen werden können. Wir hielten uns nicht für berechtigt, von diesen Versuchen ohne weiteres Rückschlüsse auf Infectionen wie Grippe, Schnupfen und Cystitis usw. zu ziehen. Will man diese Lücken noch ausfüllen, so muss man experimentell Infecte hervorrufen, die zum mindesten Schnupfen im Gefolge haben, und dann die Aenderung der Magensaftsecretion beobachten. Damit ist nun das Programm meiner Versuchsanordnung gegeben.

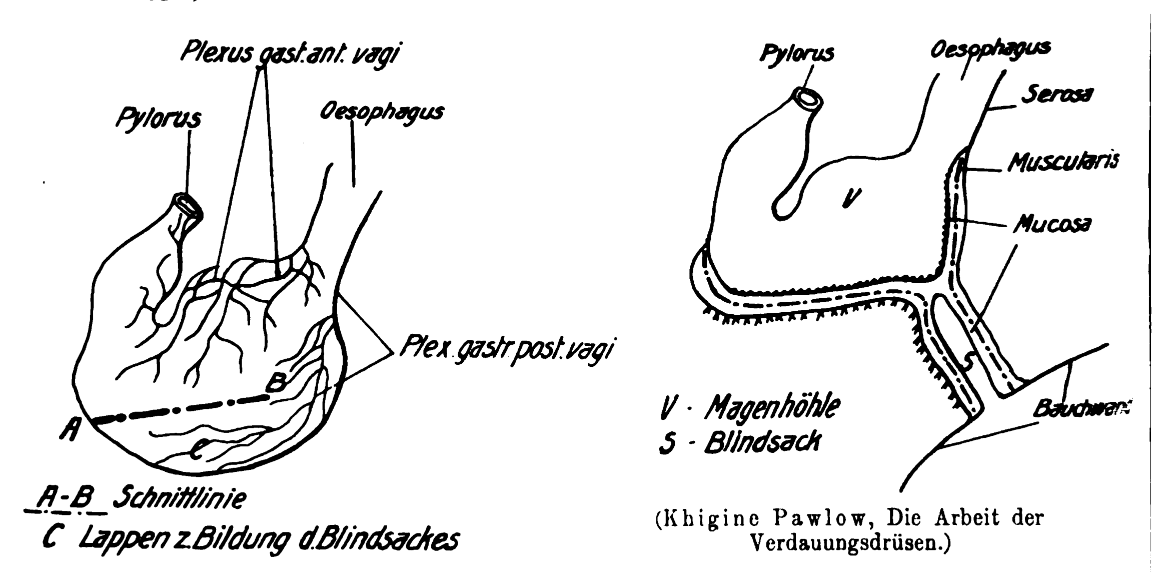
Herr Professor Bickel, dem ich an dieser Stelle besonders danke, hatte die Liebenswürdigkeit, eine grössere Anzahl Hunde für unsere Versuchszwecke zu operieren[1]). Einem Teil der Hunde setzte er einen Magenblindsack, einem anderen Teil eine Pankreasfistel. Da es mir nicht gelang, die Pankreasfistelhunde fiebernd am Leben zu erhalten, so muss ich, so interessant diese Versuche waren, die Ergebnisse der Voruntersuchung bei den Pankreashunden in dieser Arbeit ausschalten.

Die Magenblindsackhunde wurden vermittels der schon anderwärts citierten Pawlowschen Methode operiert. Nach Freilegung des Magens wurde im Fundusteil

1) Die Kosten des Versuchsmaterials wurden aus der Herrn Prof. Finkelstein gütigst zur Verfügung gestellten Adelheid Bleichröder-Stiftung bestritten.



desselben an der grossen Curvatur 2 cm von der Grenze des Pylorusteiles beginnend in Längsrichtung ein Schnitt von 10 bis 12 cm Länge gesetzt. Der Schnitt durchtrennte die vordere und hintere Wand des Magens. Dadurch wird ein dreieckiger Lappen gebildet, dessen Höhe in der Längsrichtung des Magens liegt. Genau der Grundlinie dieses Lappens entsprechend wird ein zweiter Schnitt, jedoch lediglich durch die Schleimhaut geführt; die Muskelschicht und Serosa bleiben intact. Die Schnittränder der Schleimhaut werden nach beiden Seiten hin von der Submucosa abpräpariert und zwar zum Magen hin in der Breite von 1 bis $1^1/_2$ cm und zum Lappen hin in der Breite von 2 bis $2^1/_2$ cm. Das Schleimhautstück, das zum grossen Magen gehört, wird in der Hälfte seiner Breite zusammengeklappt und seine Wundflächen miteinander vernäht. Aus dem Stück, das zum Lappen gehört, wird eine Kuppel gebildet. Sodann wird sowohl der Magen als auch der Lappen längs der ersten Schnittlinie durch Nähte geschlossen; zwischen ihren Höhlen ist dann ein Septum gebildet, das aus zwei Schichten Schleimhaut besteht, einer unversehrten (die Kuppel) und einer in der Mitte vernähten. Kurz gesagt, es wurde aus dem Magen



(Khigine Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen.)

ein Längsstück ausgeschnitten und aus ihm ein Cylinder gebildet, dessen eines offenes Ende in die Oeffnung der Bauchwunde eingenäht war, dessen anderes Ende aber mit der Magenwand in Zusammenhang blieb. Die Höhle des Blindsackes und die Magenhöhle werden durch ein Septum getrennt, das nur aus Schleimhaut gebildet ist. Zur grösseren Anschaulichkeit gebe ich vorstehend eine Zeichnung der Operation, die der Pawlowschen Arbeit über die Verdauungsdrüsen entnommen ist.

Von den auf diese Weise operierten 10 Hunden erwiesen sich zwei nach etwa drei Wochen als zum Versuch geeignet. Bei beiden Hunden liess sich feststellen, dass der kleine Magen völlig isoliert war. Die Hunde waren nach überstandener Heilungsperiode munter. Wir können auch bei unseren Hunden aus den präcisierten Folgerungen, die Pawlow, Bickel und deren Schüler aus den Versuchen der Magenblindsackhunde ableiteten, mit Fug und Recht die Function des kleinen Magens verwerten, um die Function eines normalen Magens eines Fieberfreien bzw. Fiebernden zu studieren.

Meine Versuchsanordnung war die übliche. Die Hunde wurden in nüchternem Zustand auf einem Gestell stehend festgebunden. In den Blindsack wurde ein Gummiröhrchen eingeführt, das an seinem inneren Ende vielfach durchlöchert war. Das Röhrchen wurde mittels einer elastischen Schnur, die um den Leib des Hundes geführt

war, fixiert. Das freie Ende mündete in eine sogenannte Magenflasche, die ebenfalls mittels einer Schnur an dem Leib des Hundes befestigt war. Die Flasche war oben wie auch unten offen. Die untere Oeffnung wurde von einem Schlauche, an dem sich ein Quetschhahn befand, verschlossen. So war es möglich, in gleichen Zeiträumen von Halbstunde zu Halbstunde die Menge des vom kleinen Magen secernierten Saftes aufzufangen und zu messen. Unter der Voraussetzung, dass jedes Tier auf die gleiche Nahrungsart und -menge individuell die gleiche Menge Magensaft secerniert, ja sogar den gleichen Secretionsmodus einhält, wählte ich als Standardnahrung einesteils eine Lösung von 15 g Liebigs Fleischextract in 150 ccm Wasser, andererseits 300 bzw. 500 g gehacktes fettarmes Pferdefleisch. Die Versuchsnahrung wurde den Hunden im nüchternen Zustand zum Saufen bzw. Fressen gegeben. In den Fällen, in denen der Hund infolge der artificiell beigebrachten Erkrankung appetitlos war, musste der Liebigextract mittels Sonde eingeführt werden. Das Fleisch wurde den fressfaulen Tieren ins Maul bzw. in den Oesophagus gestopft. Ich hatte nur zweimal durch die Sondenfütterung ein Erbrechen provociert. Die Temperatur der Tiere wurde täglich dreimal rectal gemessen und schwankte im fieberfreien Zustand innerhalb der für Hunde normalen Grenzen zwischen 38,2 und 38,8 ^{0}; am gleichen Tiere erzielte ich Fieberzacken bis über 40 ^{0}.

Die Versuche wurden in der Zeit vom 3. Juni bis Ende August 1912 ausgeführt.

Ich versetzte die Tiere, nachdem ich experimentell den normalen Secretionstypus beider für Liebig-Extract und Pferdefleisch festgestellt hatte, in Fieberzustand. Einesteils brachte ich den Hunden ein aseptisches Fieber bei, indem ich an den Glutäen Abscesse durch Injection von Terpentinöl erzeugte. Andererseits erzielte ich ein bakterielles bzw. toxisches Fieber, indem ich in die Rückenmusculatur der Hunde abgetötete Staphylokokkenaufschwemmung bzw. Colibouillon injicierte. Schliesslich lag mir daran, bei den Hunden ein typisch infectiöses Fieber zu erzeugen. Es gelang mir, nach einigen Vorversuchen bei beiden Hunden eine grippeähnliche Erkrankung der Luftwege experimentell zu erzielen. Ich zerrieb das Nasensecret eines an Staupe erkrankten Hundes mit einer grösseren Menge Zimmerkehricht, trocknete den Staub im Brutschrank und blies mittels eines Zerstäubers den Hunden einen Ballon voll dieses Gemisches in die Nasenlöcher. Die Hunde erkrankten schnell; es trat eine auffallend starke Rhinitis ein, die Temperatur stieg allmählich bis über 40^0, die Hunde wurden kurzatmig und zeigten Flankeneinziehung. Hund I starb am 20. 8. an einer ausgesprochenen Pneumonie, Hund II kritisierte am 25. 8. und erholte sich wieder völlig.

Dieser allgemeinen Darstellung meiner Versuchsanordnung muss ich noch hinzufügen, dass die Hunde täglich nach Beendigung des Versuches reichlich zu fressen bekamen. Nach der Fütterung wurden sie isoliert und erhielten bis 6 Uhr morgens nur noch Wasser nach Bedarf. Vor Zuführung der Versuchsnahrung liess ich erst die Hunde eine Stunde lang nüchtern secernieren. Bei der geringen Secretionsmenge dieses Vorversuches konnte ich auf die Nüchternheit schliessen. Während des Versuches wurde, wie schon oben erwähnt, die Secretionsmenge halbstündlich gemessen. Die Versuchsdauer währte bei Liebigs Fleischextract zwei bzw. drei Stunden, bei Pferdefleisch drei bis sechseinhalb Stunden. Die einzelnen halbstündlichen Portionen wurden am Ende des Einzelversuches gemischt. Die Gesamtacidität und freie Salzsäure wurden mit Congorot bzw. Phenolphthalein aus der Gesamtmenge bestimmt. Ebenso stellte ich den Pepsingehalt des Magensaftes täglich mit der Fuldschen Methode fest. Das Princip der Fuldschen Methode beruht darauf, dass eine saure Lösung von Edestin durch Neutralisation gefällt wird, seine peptischen Verdauungsproducte bleiben aber ungefällt. Die Bestimmung des Pepsingehaltes in 1 ccm Magensaft geschieht so, dass man eine Reihe von Reagensgläsern mit dem zu prüfenden Saft bzw. dem in der üblichen Form verdünnten Saft beschickt. Die Verdünnung geschieht durch HCl von der Acidität 30 (d. h. 30 Teile 1/10 Säure auf 100 Teile



Wasser). In jedes Glas kommen dann 2 ccm einer sauren Edestinlösung (1 Edestin auf 1000 HCl von der Acidität 30). Nun lässt man das Edestin eine halbe Stunde lang bei Zimmertemperatur verdauen. Hierauf werden zu jedem Glas 0,3 ccm NaCl (30,0:100,0) zugesetzt. Ausbleiben einer Trübung beweist völlige Verdauung.

Hund I. 12 kg schwere, etwa 2jährige Collihündin in gutem Ernährungszustand.

Am 3. 5. in Aethernarkose von Herrn Professor Bickel operiert, die Wunde heilte schnell und gut, die Temperatur war bald wieder normal. Das Aussehen des Tieres war aber noch so stark reduciert, dass es noch nicht zum Versuch herangezogen werden konnte (22. 5.).

Am 3. 6. wurde der Hund in der oben erwähnten Form zum Versuch aufgestellt. Die Gesamtsecretion schwankte im fieberfreien Zustand für Liebig zwischen 18 und 25 ccm, für Pferdefleisch zwischen 28 und 30 bzw. 40 und 45 ccm. Während des Fiebers erlitt die Secretionsmenge eine starke Reducierung.

3. 6. bis 7. 6. Secretionsbestimmung bei Standardnahrung im fieberfreien Zustand.

7. 6. Subcutane Injection von 5 ccm Terpentinöl in beide Glutäen. Damit begann die erste Krankheitsepoche, die bis zum 14. bzw. 24. 6. dauerte. Die Zeit vom 14. bis 23. 6. liess ich als versuchsfreie Reconvalescentenzeit verstreichen.

Da die Sonnenhitze in diesen Tagen fast unerträglich war, so wurden die Versuche morgens begonnen. Die Mahlzeit des Hundes wurde auf den Abend verlegt, die Wasserentziehung begann aber immer mittags. Durch diese Verschiebung blieben die Hungerpausen vor den Versuchen unangetastet.

24. bis 26. 6. normale Secretion.

26. 6. Dem Hunde wurde nach den Versuchen 2 ccm abgetöteter Staphylokokkenaufschwemmung subcutan injiciert, die Reaction (Fieber) hielt 2 Tage an.

29. 6. Da die Temperatur schon wieder merklich tief stand, wurden dem Tier 10 ccm Colibouillon (abgetötet) subcutan injiciert. Der Erfolg stellte sich schon am Tage darauf ein, hielt aber kaum 24 Stunden an.

1. bis 3. 7. Der Hund war wieder völlig munter und gesund.

Während der Ueberführung des Tieres nach einem in der Nähe des Waisenhauses gelegenen Hause erbrach es zweimal. Die Folge davon war eine Schleimhaut- bzw. Gefässzerreissung im Gebiet des Magenblindsackes.

18. 7. Das Tier war wieder so weit hergestellt, dass die Versuche fortgesetzt werden konnten. Die Staphylokokkeninjection wurde wiederholt, doch war auch diesmal der Ausschlag sehr gering. Verlegung der Versuche auf abends.

21. 7. schaltete ich in die Versuchsreihe eine subcutane Injection von 20 ccm einer 5proc. Kochsalzlösung ein, um die hemmende Wirkung der Kochsalzlösung zu beweisen. Die Temperaturen waren nicht wesentlich gestiegen.

23. 7. injicierte ich 300 ccm physiologische Kochsalzlösung und erzielte durch diese Anreicherung des Wassergehaltes im Körper eine überaus rege Secretion.

25. 7. rief ich durch eine forcierte Eingiessung von Liebigs Lösung in den Magen des Hundes starkes Erbrechen hervor, an das sich eine neue Blutung anschloss.

29. 7. Das Tier war wieder im versuchsfähigen Zustand.

31. 7. Dritter, fast erfolgloser Versuch mit Staphylokokken.

1. 8. Die Standardnahrung wurde insofern geändert, als 500 g Pferdefleisch von nun ab verwandt wurden.

2. 8. Injection von 10 ccm abgetöteter Colibouillon: geringer Ausschlag.

6. 8. Wiederholung dieses Versuches. Es trat die gewünschte Reaction ein.

12. 8. Die Reparation ist wieder völlig vollzogen.

16. 8. Durch Einblasung von Staub erzielte ich eine Erkrankung der Luftwege, das Tier starb nach 4 Tagen an deutlichen Erscheinungen von Dyspnoe. (Tabelle II.)

Tabelle II. **Hund I. Juni 1912.**

Juni	3.	4.	5.	6.	7.[1]	8.	9.	10.[2]	11.[3]	12.	13.	14.	24.	25.	26.[4]	27.	28.	29.[5]	30.
Aussentemp.	18,7	21,1	16,3	27,4	20,6	19,9	23,9	17,5	15,4	18,2	20,3	17,1	20,2	20,5	19,2	23,0	24,5	27,7	15,9
Temperatur des Hundes	**38,2**	**38,4**	**38,4**	**38,2**	**38,4**	**39,8**	**40,2**	**40,3**	**39,9**	**39,2**	**39,1**	**39,5**	**38,6**	**38,4**	**38,6**	**39,4**	**39,6**	**38,9**	**39,8**
	38,5	**38,6**	**38,6**	**39,2**	**38,6**	**40,5**	**40,0**	**39,9**	**39,4**	**39,9**	**39,4**	**39,5**	**38,6**	**38,6**	**38,2**	**39,7**	**39,1**	**39,1**	**39,7**
	38,8	**38,6**	**38,4**	**38,9**	**39,7**	**40,2**	**40,1**	**39,8**	**39,5**	**39,6**	**39,9**	**40,1**	**38,8**	**38,8**	**39,6**	**39,5**	**39,5**	**38,6**	**39,4**
Nahrung	L[6]	L	Pf[7]	M[8]	L	L	Pf	L	L	Pf	L	L	L	L	L	L	L	L	L
Nüchtern Secretion	1,2	0,8	2,1	0,5	0,9	4,0	0,2	1,3	1,0	2,0	1,0	0,8	0,5	0,9	0,7	1,2	1,0	0,9	0,6
I.	13,7	10,2	7,0	6,0	12,4	0,5	0,1	1,9	1,5	2,8	1,9	1,7	12,9	10,0	11,1	5,1	4,0	9,1	2,0
II.	7,3	8,0	6,0	2,0	7,7	3,7	0,4	3,1	2,7	5,0	7,0	5,5	8,5	7,0	6,9	5,7	7,7	8,0	6,3
III.	1,3	4,2	3,9	0,5	1,3	1,7	1,6	0,9	0,5	2,5	1,2	0,5	1,2	3,1	2,3	0,7	3,0	2,2	1,6
IV.	0,7	1,0	4,5	0,8	0,8	1,1	1,4	0,3	0,2	3,2	0,3	0,1	0,3	0,3	0,4	0,4	0,7	0,5	0,2
V.	—	—	3,9	—	—	—	1,0	—	—	1,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VI.	—	—	2,9	—	—	—	1,6	—	—	0,3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VII.	—	—	0,4	—	—	—	0,3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Secretion	23,0	21,4	28,6	8,8	22,2	7,0	6,4	6,1	4,9	14,9	10,4	7,8	22,9	20,4	20,7	11,9	15,4	19,8	10,1
Freie HCl	100	100	100	100	100	40	50	50	50	70	90	90	110	105	110	100	100	105	90
Pepsin	0,016	0,032	0,008	0,016	0,016	0,032	0,032	0,016	0,016	0,016	0,06	0,06	0,032	0,032	0,016	0,032	0,032	0,032	0,016

1) Injection 5 ccm Ol. tereb. — 2) Abscessöffnung links. — 3) Abscessöffnung rechts. — 4) Injection 2 ccm Staphylokokkenaufschwemmung. — 5) Injection 10 ccm Colibouillon. — 6) Liebigextrakt-Lösung. — 7) Pferdefleisch. — 8) Milch.

Protokolle.

3. 6. 1912. 10 Uhr 15 Min. aufgestellt.
10 Uhr 15 Min. bis 11 Uhr 15 Min. nüchtern Secretion 1,2
11 Uhr 45 Min. klar 13,7
12 „ 15 „ etwas Schleim 7,3
12 „ 45 „ klar 1,3
1 „ 15 „ „ 0,7

Die Secretion setzte unmittelbar nach Genuss des Extraktes ein.
Mittagstemperatur: 18,7.
Temperatur des Hundes: 38,2, 38,5, 38,8.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 23,0.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 11 Uhr 15 Min. 15 g Liebig in 150 g Wasser, Hund säuft gut.

4. 6. 1912. 10 Uhr 30 Min. aufgestellt.
11 Uhr 30 Min. nüchtern 0,8
12 „ — „ 11.2
12 „ 30 „ 8,0
1 „ — „ 1,2
1 „ 30 „ 1,0

Secretion setzt sofort ein.
Mittagstemperatur; 21,1.
Temperatur des Hundes: 38,4, 38,6. 38,6.
Freie HCl: 100.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 21,4.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 15 g Liebig in 150 ccm Wasser, Hund säuft sehr gut.

5. 6. 1912. 10 Uhr aufgestellt.
11 Uhr — Min. nüchtern Secretion 2,1
(Hund sieht das zu verabreichende Fleisch, ist sehr unruhig. Das Fleisch wird weggeschafft, der Hund beruhigt sich.)
11 Uhr 30 Min. ziemlich viel Schleim 7,0
12 „ — „ (klar wasserrein) 6,0
12 „ 30 „ „ „ 3,9
1 „ — „ — 4,5
1 „ 30 „ etwas Schleim 3,9
2 „ — „ klar 2,9
2 „ 30 „ 0,4

Mittagstemperatur: 16,3.
Temperatur des Hundes: 38,4, 38,6, 38,6.
Freie HCl: 100.
Pepsin: 0,008.
Gesamtsecretion: 28,6.
Dauer: $3^1/_2$ Stunden.
Nahrung: Um 11 Uhr 300 g fettarmes Pferdefleisch. Hund frass hastig, die Secretion setzte nicht so schnell ein wie bei Liebig.

6. 6. 1912. 11 Uhr aufgestellt.
12 Uhr — Min. nüchtern Secretion 1,5
12 „ 30 „ 6,0
1 „ — „ 2,0
1 „ 30 „ 0,5
2 „ — „ 0,3

Mittagstemperatur: 27,4.
Temperatur des Hundes: 38,2, 39,2, 38,9.
Erhöhte Temperatur während des Versuchs. Hemmung durch Milch.
Freie HCl: 90.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 18,8.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: um 12 Uhr $^1/_4$ Liter Milch.

Dieser Versuchstag wurde nur deshalb eingeschaltet, um zu beweisen, dass der Secretionsmodus des zweijährigen Hundes bei Milch genau so verzögert vor sich geht wie bei jungen Hunden (Salle). Leider bewirkte die hohe Aussentemperatur gleichzeitig eine leichte Temperatursteigerung des Hundes, ein Moment, das ich erst nach dem Versuche feststellen konnte.

7. 6. 1912. 10 Uhr aufgestellt.

10—11 Uhr	nüchtern Secretion	1,9
11 Uhr 30 Min.	trüb	12,4
12 „ — „	klar	7,7
12 „ 30 „	„	1,3
1 „ — „	„	0,8

Mittagstemperatur: 20,6.
Temperatur des Hundes: 38,2, 38,6, 39,7.
Freie HCl: 100.
Pepsin: 0,016.
Gesamtmenge: 22,2.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: um 11 Uhr 50 g Liebig : 150 g Wasser. Der Hund säuft gut.

Nach Vollendung des Versuches werden in jeden Glutaeus maximus 5 ccm Ol. terebinth. subcutan injiciert. Der Hund antwortet abends bereits mit Temperaturanstieg.

8. 6. 1912. Der Hund liegt matt im Käfig. Die Injektionsstellen sind sehr schmerzhaft. Temperaturen bleiben hoch. 10 Uhr aufgestellt.

11 Uhr — Min.	nüchtern Secretion	1,0
11 „ 30 „		0,5
12 „ — „		3,7
12 „ 30 „		1,7
1 „ — „		1,1

Mittagstemperatur: 19,9.
Temperatur des Hundes: 39,8, 40,5, 40,2.
Freie HCl: 40.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 7,0.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: um 11 Uhr 15 : 150 Liebig-Wasser. Der Hund säuft nicht. Eingiessung mittels Magensonde.

Der Hund ist matt und appetitlos. Oedem des rechten Hinterbeines. Wir beobachteten nicht nur eine Verringerung der Secretionsmenge, sondern besonders eine Verzögerung d. h. Verlangsamung des Secretionsverlaufes. Die kleine Secretionsmenge der ersten Halbstunde setzt sich aus einer psychischen (kephalogenen) und einer endogenen Componente zusammen. Die psychische Alteration könnte das Endergebnis nicht so stark drücken, wenn nicht die durch den endogenen Reiz bedingte zweite Componente auch gestört wäre.

9. 6. 1912. 9 Uhr aufgestellt.

9 bis 10 Uhr	nüchtern	0,2
10 Uhr 30 Min.	tropfenweise	0,1
11 „ — „	schleimig	0,4
11 „ 30 „	sehr viel Schleim	1,6
12 „ — „	„ „ „	1,4
12 „ 30 „	schleimig	1,0
1 „ — „	„	1,6
1 „ 30 „	tropfenweise	0,3

Die Secretion ist schleimig, verzögert, spärlich.

Mittagstemperatur: 23,9.
Temperatur des Hundes: morgens 40,2, 40,0, 40,1.
Freie HCl: 50,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 6,4.
Dauer: $3^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 10 Uhr 300 g Pferdefleisch werden dem Hunde eingestopft, da er nicht freiwillig frisst. Er schluckt und behält die Portionen.

Der Hund ist etwas munterer als gestern. Oedeme unverändert.

10. 6. 1912. 9 Uhr 30 Min. aufgestellt.

9 Uhr 30 Min. bis 10 Uhr 30 Min.	nüchtern Sekretion	1,2
11 Uhr — Min.	schleimig	1,9
11 „ 30 „	„	3,1
12 „ — „	trüb	0,9
12 „ 30 „		0,3

Mittagstemperatur: 17,5.

Temperatur des Hundes: 40,3, 39,9, 39,8.
Freie HCl: 50,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 6,2.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 10 Uhr 30 Min. 15 : 150 Liebig. Eingiessung.

Die Oedeme sind etwas zurückgegangen, Hund noch matt. Injectionsstellen leicht fluctuierend. — Der Abscess am linken Fuss ging von selbst auf, es entleert sich eine grosse Menge blutig tingierten, fad riechenden Secretes. Verband.

11. 6. 1912. 9 Uhr 45 Min. aufgestellt.

9 Uhr 45 Min. bis 10 Uhr 45 Min.	nüchtern Secretion	1,0
11 Uhr 15 Min.	schleimig	1,5
11 „ 45 „	„	2,7
12 „ 15 „	trüb	0,5
12 „ 45 „	tropfenweise	0,2

Mittagstemperatur: 14,4.

Temperatur des Hundes: 39,9, 39,4, 39,5.
Freie HCl: 70,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 4,9.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 10 Uhr 45 Min. 15 : 150 Liebig, Eingiessung. Der Hund entleert seit heute spritzende Stühle, frisst aber gut.

Die Temperaturen sind etwas niedriger, Secretion aus der Wunde des linken Fusses sehr stark, rechts Fluctuieren der Injectionsstelle.

Incision der fluctuierenden Stelle rechts, es wird nach Vollendung des Versuches eine reichliche Menge blutig untermischten Secretes exprimiert. Verband.

12. 6. 1912. 9 Uhr 30 Min. aufgestellt.

Zeit		Menge
9 Uhr 30 Min. bis 10 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion		2,0
11 Uhr	Secretion setzt bald ein, schleimig	2,8
11 Uhr 30 Min.	trüb	5,0
12 „ — „	„	2,5
12 „ 30 „	„	3,2
1 „ — „	„	1,1
1 „ 30 „		0,3

Mittagstemperatur: 18,2.
Temperatur des Hundes: 39,2, 39,9, 39,6.
Freie HCl: 70,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 14,9.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 10 Uhr 30 Min. 300 g Pferdefleisch, gut und hastig gefressen.

Hund macht einen muntereren Eindruck. Spritzende Stühle auch während der Nacht, Secretion der Wunde reichlich.

Spritzende Stühle während des Versuches.

Ein Vergleich der Secretionsmengen in den beiden ersten Halbstunden an diesem Tage mit denen vom 9. 6. gibt uns einen annähernden Begriff von der Grösse der psychischen Componente des Secretionsmodus dieses Hundes.

13. 6. 1912. Hund ziemlich munter, Temperatur: 39,7. 9 Uhr 45 Min. aufgestellt.

Zeit	Menge
9 Uhr 45 Min. bis 10 Uhr 45 Min. nüchtern Secretion	1,0
11 Uhr 15 Min.	1,9
11 „ 45 „	7,0
12 „ 15 „	1,2
12 „ 45 „	0,3

Mittagstemperatur: 20,3.
Temperatur des Hundes: 39,1, 39,4, 39,9.
Freie HCl: 90,0.
Pepsin: 0,064.
Gesamtsecretion: 10,4.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 10 Uhr 45 Min. Liebig-Eingiessung.

Zweimal diarrhöische Stühle. Wundsecret aus beiden Hinterfüssen gering.

14. 6. 1912. Hund munter, bellt und wedelt trotz grosser teigiger Schwellungen am rechten hinteren Knöchel. Temperatur 39,8. 10 Uhr aufgestellt.

Zeit		Menge
10—11 Uhr	nüchtern Secretion	0,8
11 Uhr 30 Min.	klar	1,7
12 „ — „	trüb	5,5
12 „ 30 „	„	0,5
1 „ — „	tropfenweise	(0,1)

Mittagstemperatur: 17,1.
Temperatur des Hundes: 39,8, 39,5, 40,1.
Freie HCl: 90,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 7,7.
Dauer: $1^1/_2$ Stunde.
Nahrung: 11 Uhr 15,0 : 150,0 Liebig, Eingiessung.

Stuhl breiig, zweimal täglich.

Incisionswunden secernieren serös, blutig, fad riechend. Da die Heilungstendenz sehr gering ist und die Temperaturen wieder gestiegen sind, werden die Wunden gespült, trocken verbunden, täglich zweimal Verbandwechsel. Die Versuche werden ausgesetzt.

24. 6. 1912. Nach 8 tägigem Aussetzen, linker Fuss völlig geheilt, rechts noch leicht secernierende Wunde am Knöchel. Temperatur 38,4, Hund ist munter, fröhlich. 9 Uhr aufgestellt.

Zeit		Menge
9—10 Uhr	nüchtern Secretion	0,5
10 Uhr 30 Min.	wenig Schleim	12,9
11 „ — „	klar	8,5
11 „ 30 „	„	1,2
12 „ — „	„	0,3

Mittagstemperatur: 20,2.
Temperatur des Hundes: 38,6, 38,4, 39,0.
Freie HCl: 110.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 22,9.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 10 Uhr 15 : 150 Liebig, säuft nach kurzem Bemühen.

Um unbeeinflusst von der hohen Mittagshitze und Aussentemperatur zu sein, werden die Versuche einige Stunden früher begonnen.



25. 6. 1912. Sehr munter, Secretion der Wunde sehr gering, Temperatur 38,6. 8 Uhr 30 Min. aufgestellt.

8 Uhr 30 Min. bis 9 Uhr 30 Min.		
nüchtern Secretion		0,9
9 Uhr — Min.	klar	10,0
9 „ 30 „		7,0
10 „ — „		3,1
10 „ 30 „		0,3

Mittagstemperatur: 20,5.
Temperatur des Hundes: 38,4, 38,6, 38,8.
Freie HCl: 105,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 20,4.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 8 Uhr 30 Min. Eingiessung von Liebig 15:150 Wasser. Von dem Liebigwasser wurde durch die Unruhe des Hundes etwas verschüttet.

26. 6 1912. Hund nüchtern, sehr lebhaft, Temperatur 38,6. 8 Uhr 30 Min. aufgestellt.

8 Uhr 30 Min. bis 9 Uhr 30 Min.		
nüchtern Secretion		0,7
9 Uhr — Min.	klar, einige Fetzen	11,1
9 „ 30 „		6,9
10 „ — „		2,3
10 „ 30 „		0,4

Mittagstemperatur: 19,2.
Temperatur des Hundes: 38,6, 38,2, 39,6.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 20,7.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 15 : 150 Liebig, Eingiessung.

Nach Abnahme wird in die dicke Rückenmusculatur 2 ccm Staphylokokkenaufschwemmung eingespritzt (subcutan). Die Ergebnisse dieses Tages sind wohl ein Beweis, dass die starke Herabsetzung der Secretionsmengen im Fieberzustand zum geringsten Teil Folgen des geringen Appetites resp. der Eingiessung sein können.

27. 6. 1912. Hund munter, Temperatur 39,7. 8 Uhr 30 Min. aufgestellt.

8 Uhr 30 Min. bis 9 Uhr 30 Min.		
nüchtern Secretion		1,2
9 Uhr — Min.	einzelne Schleimfetzen, sonst klar	5,1
9 „ 30 „	wasserklar	5,7
10 „ — „	„	0,7
10 „ 30 „	„	0,4

Mittagstemperatur: 23,0.
Temperatur des Hundes: 39,4, 39,7, 39,6.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 11,9.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 9 Uhr 30 Min. Liebig 15 : 150, Eingiessung.

Die Injectionsstelle am Rücken ist etwas druckempfindlich, nicht stark infiltriert.

28. 6. 1912. Hund sehr munter, lebhaft, Temperatur 39,6. 8 Uhr 30 Min. aufgestellt.

8 Uhr 30 Min. bis 9 Uhr 30 Min.		
nüchtern Secretion		1,0
9 Uhr — Min.	klar	4,0
9 „ 30 „	„	7,7
10 „ — „	„	3,0
10 Uhr 30 Min.	„	0,7

Mittagstemperatur: 24,5.
Temperatur des Hundes: 39,6, 39,1, 39,5.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 15,4.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 9 Uhr 30 Min. Liebig 15 : 150, säuft selbst. Secretion ziemlich rasch.

29. 6. 1912. Hund völlig munter, lebhaft, Temperatur 38,9. 7 Uhr 30 Min. aufgestellt.

7 Uhr 30 Min. bis 8 Uhr 30 Min.	
nüchtern Secretion	0,9
9 Uhr — Min.	9,1
9 „ 30 „	8,0
10 „ — „	2,2
10 „ 30 „	0,5

Mittagstemperatur: 27,7.
Temperatur des Hundes: 38,9, 39,1, 38,6.
Freie HCl: 105,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 19,8.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 9 Uhr 30 Min. Eingiessung von 50 : 150 Liebig.

Nach dem Versuche wird dem Hunde 10 ccm einer abgetöteten Coli-Bouillon subcutan injiciert, um höhere Temperaturen zu erzielen.

30. 6. 1912. Hund ist weniger lebhaft, zeigt aber keine wesentlichen Krankheitssymptome ausser einer Temperatur von 39,8. 7 Uhr 30 Min. aufgestellt.

7 Uhr 30 Min. bis 8 Uhr 30 Min.	
nüchtern Secretion	0,6
9 Uhr — Min.	2,0
9 „ 30 „	6,3
10 „ — „	1,6
10 „ 30 „	0,2

Mittagstemperatur: 15,9.
Temperatur des Hundes: 39,8, 39,7, 39,4.
Freie HCl: 90,0.
Pepsin: 0,016.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 8 Uhr 30 Min. Liebig 15 : 150 (Eingiessung).

Die Injectionsstelle ist druck- und schmerzempfindlich, keine Fluctuation.

Tabelle III. **Hund I. Juli 1912.**

Juli	1.	2.	3.	18.[1]	19.	20.	21.[2]	22.	23.[3]	24.	29.	30.	31.[4]
Aussentemp. . . .	20,6	20,5	19,3	28,5	28,7	19,8	25,1	25,3	16,5	26,3	19,5	23,8	22,6
Temperatur des Hundes	38,7	68,6	38,6	38,7	38,9	38,5	38,7	38,5	38,9	38,5	38,6	38,5	38,2
	38,5	38,4	38,2	38,1	39,0	38,1	38,3	38,7	38.0	38,7	38,2	38,3	38,4
	39,0	38,7	38,4	38,7	38,8	38,3	38,1	38,4	38,2	38,8	38,4	48,4	38,3
Nahrung	L[5]	L	L	Pf[6]	L	L	L	L	L	L	L	L	L
Nüchtern Secretion	0,4	2,3	1,3	1,3	1,8	1,8	3,0	1,1	1,3	19,8	1,3	3,1	2,3
I.	6,8	7,8	12,8	5,0	7,2	7,6	8,5	5,9	9,1	14,0	10,4	10,1	9,4
II.	5,1	7,3	7,5	9,0	5,1	9,0	8,7	8,1	6,0	6,0	6,1	6.3	6,2
III.	2,4	3,2	2,4	7,1	3,4	2,1	4,3	1,2	2,1	9,5	4,0	3,9	4,3
IV.	0,2	0,9	0,5	5,0	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	10,3	2,1	1,3	1.9
V.	—	—	—	2,1	—	—	—	—	—	6,4	0,5	0,3	0,4
VI.	—	—	—	1,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
VII.	—	—	—	0,3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Secretion	14,5	19,2	23,2	29,6	16,2	19,1	21,9	15,5	17,5	—	23,1	21,9	22,2
Freie HCl	100	110	110	100	105	100	105	100	90	—	110	105	110
Pepsin	0,016	0,016	0,032	0,032	0,016	0,016	0,032	0,032	0.06	—	0,016	0,016	0,032

1) Injection 2 ccm Staphylokokken. — 2) Injection 20 ccm 5proc. NaCl-Lösung. — 3) Injection 300 ccm physiol. NaCl-Lösung. — 4) Injection 2 ccm Staphylokokken. — 5) Liebigextrakt-Lösung. — 6) Pferdefleisch.

1\. 7. 12. Der Hund ist munter, wedelt. Die Injectionsstellen sind druck- u. schmerzempfindlich ohne sichtbare sonstige Reaction. Temperatur 38,7. 7 Uhr 30 Min. aufgestellt.

7 Uhr 30 Min. bis 8 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion	0,4
9 Uhr — Min.	6,8
9 „ 30 „	5,1
10 „ — „	2,4
10 „ 30 „	0,2

Mittagstemperatur: 20,6
Temperatur des Hundes: 38,7, 38,5, 39,0.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 14,5.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 8 Uhr 30 Min. 15 : 150 Liebig, Hund säuft selbst, lässt aber etwa 40 ccm in der Schale.

Da der Hund eine sehr grosse Menge im Topf liess, erscheint das Endergebnis des Secretionsverlaufes stark verringert. Ich hatte den Liebigrest deshalb nicht mit der Sonde zugeführt, um die Nährungsaufnahmezeit nicht noch zu verlängern und dadurch die Latenzzeit ganz zu verwischen.

2\. 7. 1912. Hund munter, lebhaft, Temperatur nicht erhöht, 38,6. 7 Uhr 30 Min. aufgestellt.

7 Uhr 30 Min. bis 8 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion	2,3
9 Uhr — Min.	7,8
9 „ 30 „	7,3
10 „ — „	3,2
10 „ 30 „	0,9

Mittagstemperatur: 20,5.
Temperatur des Hundes: 38,6, 38,4, 38,7.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 19,2.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 8 Uhr 30 Min. Liebig 15 : 150, Eingiessung.

3\. 7. 1912. Temperatur 38,1. 7 Uhr 30 Min. aufgestellt.

7 Uhr 30 Min. bis 8 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion	1,3
9 Uhr — Min.	12,8
9 „ 30 „	7,5
10 „ — „	2,4
10 „ 30 „	0,5

Mittagstemperatur: 19,3.
Temperatur des Hundes: 38,1, 38,2, 38,4.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 23,2.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 8 Uhr 30 Min. Liebig 15 : 150, säuft gut.

Damit ist wieder eine Versuchsperiode zu Ende; der Hund wird nun zur genaueren Beobachtung in die Nähe unseres Hauses überführt. Während der Fahrt erbricht er zweimal.



4. 7. 1912. Es fliesst aus dem kleinen Magen eine braun tingierte, stark bluthaltige Flüssigkeit. Die Blutung darf wohl auf die Zerreissung eines Gefässes durch das Brechen zurückgeführt werden. Die Versuche werden deshalb bis zum 17. 7. ausgesetzt. Die starke Erniedrigung der Temperaturen (37,0) während der Blutung findet ihre Erklärung in der alten klinischen Erfahrung, dass Blutungen, d. h. Wasserverluste von einem Sinken der Körpertemperaturen begleitet sind. Die Fiebertemperatur schwankt in der Zeit der starken Blutung aus dem kleinen Magen zwischen 37,0 bis 39,4° C.

Vom 12. 7. bis 14. 7. wurde Gelatine per os verfüttert und schliesslich am 15. 7. steril injiciert.

16. 7. wurde die Injection wiederholt, die Blutung stand schliesslich vollkommen.

18. 7. werden die Versuche wieder aufgenommen.

18. 7. 1912. Da die Aussentemperatur sehr hoch ist, wird der Hund erst gegen Abend aufgestellt.

3—4 Uhr	nüchtern Secretion	2,0
4 Uhr 30 Min.		5,0
5 „ — „		9,0
5 „ 30 „		7,1
6 „ — „		5,0
6 „ 30 „		2,1
7 „ — „		1,1
7 „ 30 „		0,3

Mittagstemperatur: 28,5.
Temperatur des Hundes: 38,7, 38,1, 38,7.
Freie HCl: 105,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 29,6.
Dauer: $3^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 300 g Pferdefleisch. Der Hund frisst gierig, die Secretion setzt sofort ein.

Nach dem Versuch wird dem Hund 2 ccm Staphylokokkenaufschwemmung subcutan injiciert.

19. 7. 1912. Temperatur 39,0. Aufgestellt 3 Uhr.

3—4 Uhr	nüchtern Secretion	1,3
4 Uhr 30 Min.		7,2
5 „ — „		5,1
5 „ 30 „		3,4
6 „ — „		0,5

Mittagstemperatur: 28,7.
Temperatur des Hundes: 38,9, 39,0, 38,8.
Freie HCl: 105,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 16,2.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Eingiessung von 15 : 150 Liebig.

20. 7. 1912. 3 Uhr 15 Min. aufgestellt.

3 Uhr 15 Min. bis 4 Uhr 15 Min.	nüchtern Secretion	1,8
4 Uhr 45 Min.		7,6
5 „ 15 „		9,0
5 „ 45 „		2,1
6 „ 15 „		0,4

Mittagstemperatur: 19,8.
Temperatur des Hundes: 38,5, 38,1, 38,3.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 19,1.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 15 Min. Liebig, Eingiessung.

21. 7. 1912. Aufgestellt 3 Uhr 15 Min.

3 Uhr 15 Min. bis 4 Uhr 50 Min.	nüchtern Secretion	3,0
5 Uhr 20 Min.		8,5
5 „ 50 „		8,7
6 „ 20 „		4,3
6 „ 50 „		0,4

Mittagstemperatur: 25,1.
Temperatur des Hundes: 38,7, 38,3, 38,1.
Freie HCl: 105,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 21,9.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 50 Min. Liebig, Eingiessung.

Nach Vollendung des Versuches wurden 20 ccm einer 5 proc. frisch sterilisierten NaCl-Lösung subcutan injiciert; einerseits um den Versuch eines aseptischen Fiebers allenfalls zu machen, andererseits um die Antwort der Magensecretion auf vermehrte Kochsalzzufuhr zu erfahren. Ich nahm an, dass das Kochsalz sehr bald wieder auf dem Blutwege aus dem Körper ausgeschieden und nicht im Gewebe deponiert wird.

22. 7. 1912. Der Hund ist vollkommen munter. An der Kochsalzinjectionsstelle sieht man keinerlei Infiltrationen. 3 Uhr aufgestellt.

3—4 Uhr	nüchtern Secretion	1,1
4 Uhr 30 Min.		5,0
5 „ — „		8,1
5 „ 30 „		1,2
6 „ — „		0,3

Mittagstemperatur: 25,3.
Temperatur des Hundes: 38,5, 38,7, 38,4.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 15,5.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebig, Eingiessung.

Die Secretion ist an diesem Tage trotz des geringen Temperaturanstieges auffallend niedrig.



23. 7. 1912. Hund ganz munter, Temperatur normal. 3 Uhr aufgestellt.

3—4 Uhr nüchtern Secretion	1,3
4 Uhr 30 Min.	9,1
5 „ — „	6,0
5 „ 30 „	2,1
6 „ — „	0,3

Mittagstemperatur: 16,5.
Temperatur des Hundes: 38,1, 38,0, 38,2.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 17,5.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebig, Eingiessung.

Die Secretion war noch immer etwas gehemmt. **Wohlgemuth** beobachtete bei 20 ccm 20proc. NaCl-Lösung mehrere Tage lang Hemmung.

Nach Vollendung des Versuches wurde dem Hunde eine Injection von 300 ccm einer sterilen physiologischen NaCl-Lösung gemacht. Er frass vollkommen normal.

24. 7. 1912. Die Temperatur ist etwas erhöht. Beim Anlegen der Magenflasche entleeren sich 19 ccm völlig klaren Magensaftes von normalem HCl-Gehalt. Die genaue Beobachtung der Tatsache, dass der Hund seit 6 Uhr früh völlig nüchtern war, stellte uns vor die Frage, ob diese Mengen eine Folge der durch die injicierte physiologische NaCl-Lösung erfolgten Hypersecretion sein kann. Dass dies der Fall war, beweist die weitere Beobachtuug.

3 Uhr 30 Min. aufgestellt.

4 Uhr 30 Min.	14,0
5 „ — „	6,0
5 „ 30 „	9,5
6 „ — „	10,3
6 „ 30 „	6,4

Mittagstemperatur: 26,3.

Temperatur des Hundes: 38,9, 38,0, 38,2.
Freie Salzsäure: ?
Pepsin: ?
Gesamtsecretion: ?
Dauer: Vorzeitig abgebrochen.
Nahrung: Eingiessung von Liebigwasser.

6 Uhr 30 Min. wurde der Versuch abgebrochen. Wir ersahen, dass die grosse Flüssigkeitszufuhr das Gegenteil des Versuches vom 21. 7. bewirkte. Der heutige Versuch bewies, dass Vermehrung des Lösungswassergehaltes des Körpers die Secretion anregt. **Pawlow** hat schon darauf hingewiesen.

25. 7. 1912. Nüchtern Secretion wieder sehr stark. Beim Eingiessen des Liebigwassers wehrt sich der Hund. Er erbricht nachher. Die Secretion aus dem kleinen Magen ist wieder etwas blutig tingiert. Der Versuch wird deshalb abgebrochen und sterile Gelatine injiciert. — Die grosse Nüchternsecretion spricht ausser für den glänzenden Verschluss des kleinen Magens auch dafür, dass die gesteigerte Secretion durch die NaCl-Infusion noch weiter anhielt. **Wohlgemuth** beobachtete drei Tage lang eine Aenderung des Secretionsmodus durch Kochsalz- bzw. Wasserzufuhr.

Da die Blutung nicht steht, wird vom 25. bis 28. 7. täglich Gelatine injiciert. Die Temperaturen sind auffallend niedrig.

28. 7. Keine Blutung. Spülung des kleinen Magens mit physiologischer NaCl-Lösung.

29. 7. 1912. Beim Ansetzen der Magenflasche entleert sich eine grosse Menge vollkommen klarer Flüssigkeit, die auf Restbestand der Spülflüssigkeit des gestrigen Tages zurückzuführen ist. Nach Entleerung wird der Hund aufgestellt.

3 Uhr 15 Min. aufgestellt.

Die Nüchternsecretion	1,3
4 Uhr 45 Min.	10,4
5 „ 15 „	6,1
5 „ 45 „	4,0
6 „ 15 „	2,1
6 „ 45 „	0,5

Mittagstemperatur: 19,5.
Temperatur des Hundes: 38,6, 38,2, 38,4.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 23,1.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 15 Min. Liebigwasser, der Hund säuft von selbst.

30. 7. 1912. 2 Uhr 45 Min. aufgestellt.

2 Uhr 45 Min. bis 3 Uhr 45 Min. nüchtern Secretion	3,1
4 Uhr 15 Min.	10,1
4 „ 45 „	6,3
5 „ 15 „	3,9
5 „ 45 „	1,3
6 „ 15 „	0,3

Mittagstemperatur: 23,8.
Temperatur des Hundes: 38,5, 38,3, 38,4.
Freie HCl: 105,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 21,9.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 45 Min. Liebigextrakt-Wasser, Hund säuft von selbst.



31. 7. 1912. 3 Uhr aufgestellt.

3—4 Uhr	nüchtern Secretion	2,3
4 Uhr 30 Min.		10,4
5 „ — „		6,2
5 „ 30 „		3,3
6 „ — „		1,9
6 „ 30 „		0,4

Mittagstemperatur: 22,6.
Temperatur des Hundes: 38,2, 38,4, 38,3.

Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 22,2.
Dauer: 2 1/2 Stunde.
Nahrung: 4 Uhr Liebigwasser, Hund säuft.

Nach dem Versuch werden dem Hunde 2 ccm einer abgetöteten Staphylokokkenaufschwemmung injiciert. Die Temperaturen erhöhen sich nicht wesentlich.

Tabelle IV. **Hund I. August 1912.**

August	1.[1])	2.[2])	3.	5.	6.[3])	7.	8.	9.	10.
Aussentemp.	22,9	17,1	20,1	18,6	21,5	22,0	14,4	18,1	19,7
Temp. des Hundes	**38,2**	**38,6**	**39,7**	**38,4**	**38,3**	**39,1**	**39,4**	**39,9**	**39,1**
	38,6	**38,3**	**39,2**	**38,5**	**38,6**	**39,3**	**39,9**	**39,6**	**39,0**
	38,5	**38,9**	**39,4**	**38,4**	**39,4**	**39,1**	**39,5**	**39,7**	**38,9**
Nahrung . . .	Pf[6])	L[7])	L	L	L	L	L	Pf	L
Nüchtern Secretion	1,4	2,1	1,6	2,7	1,3	0,4	0,3	1,1	2,9
I.	6,1	10,9	5,3	11,2	11,9	6,1	4,2	7,1	8,1
II.	13,4	9,1	8,7	9,7	7,3	8,9	6,3	5,3	5,7
III.	10,1	4,0	4,1	2,9	4,1	3,7	4,1	6,4	3,1
IV.	9,6	0,9	1,1	0,9	1,3	1,5	2,0	5,9	0,9
V.	3,3	—	—	—	—	0,2	0,5	3,1	—
VI.	2,9	—	—	—	—	—	—	0,7	—
VII.	0,4	—	—	—	—	—	—	—	—
Secretion . .	45,8	24,9	19,2	24,7	24,6	20,4	17,1	23,5	17,8
Freie HCl . .	120	110	100	110	110	105	100	100	100
Pepsin . . .	0,008	0,032	0,032	0,016	0,032	0,032	0,016	0,032	0,062

August	12.	13.	14.	15.	16.[4])	17.	18.	19.	[illegible]
Aussentemp.	16,8	16,3	16,7	16,4	16,6	15,8	21,7	25,2	[illegible]
Temp. des Hundes	**38,7**	**38,5**	—	**38,4**	**38,6**	**39,7**	**39,9**	39,8	[illegible]
	38,6	**38,6**	—	**38,5**	**38,7**	**39,5**	**39,5**	39,9	[illegible]
	38,3	**38,4**	—	**38,4**	**38,9**	**39,8**	**39,7**	40,0	[illegible]
Nahrung . . .	L	L	—	Pf	L	L	L	L	[illegible]
Nüchtern Secretion	3,1	1,3	—	2,1	3,4	2,1	—	0,4	[illegible]
I.	11,1	11,3	—	8,1	11,5	5,9	0,3	3,1	[illegible]
II.	8,2	7,7	—	9,3	7,9	6,3	0,8	5,2	[illegible]
III.	4,3	4,2	—	9,0	3,2	3,0	2,4	2,0	[illegible]
IV.	0,9	1,1	—	5,2	0,9	1,1	3,6	0,2	[illegible]
V.	—	—	—	5,0	—	—	3,2	—	—
VI.	—	—	—	3,1	—	—	2,0	—	—
VII.	—	—	—	0,3	—	—	0,4	—	—
Secretion . .	24,5	24,3	—	40,0	23,5	16,2	12,7	10,5	[illegible]
Freie HCl . .	110	110	—	120	110	90	60	60	[illegible]
Pepsin . . .	0,032	0,016	—	0,008	0,016	0,032	0,06	0,06	[illegible]

1) 500 g Pferdefleisch. — 2) Injection 10 ccm Colibouillon. — 3) Injection 10 ccm Colibouillon — 4 [illegible] blasung von ca. 200 g Staub. — 5) † 21. 8. früh. — 6) Pferdefleisch. — 7) Liebigextrakt-Lösung.

1. 8. 1912. Der Hund ist vollkommen munter. Es werden, nachdem der Hund 1 Stunde nüchtern aufgestellt war und 1,4 in dieser Zeit secernierte, 500 g Pferdefleisch verfüttert. Diese Menge überschreitet das bisherige Quantum über 200 g. Der Hund frisst das Fleisch sehr gierig. 3 Uhr aufgestellt.

3—4 Uhr	nüchtern Secretion	1,4
4 Uhr 30 Min.		6,1
5 „ — „		13,4
5 „ 30 „		10,1
6 „ — „		9,6
6 „ 30 „		3,3
7 „ — „		2,9
7 „ 30 „		0,4

Mittagstemperatur: 22,9.
Temperatur des Hundes: 38,2, 38,6 38,5.
Freie HCl: 120,0.
Pepsin: 0,008.
Gesamtsecretion: 45,8.
Dauer: 3 1/2 Stunden.
Nahrung: 500 g Pferdefleisch.

In Anbetracht der bekannten Tatsache, dass die Magendrüsen mit grosser Präcision arbeiten und dass zwischen Speisemenge und Menge des secernierten Magensaftes unter gleichen Bedingungen eine Uebereinstimmung besteht, veranlasst die Vermehrung des Fleisches keine einschneidende Aenderung der Versuchsergebnisse und der daraus gezogenen Schlüsse.

2. 8. 1912. Der Hund ist vollkommen munter. 3 Uhr aufgestellt.

3 Uhr — Min.	nüchtern Secretion	2,1
4 „ 30 „		10,9
5 „ — „		9,1
5 „ 30 „		4,0
6 „ — „		0,9

Mittagstemperatur: 17,1.
Temperatur des Hundes: 38,6, 38,3, 38,9.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamsecretion: 24,9.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr. Liebig. Hund säuft von selbst.

Nach dem Versuch werden dem Hunde 10 ccm einer abgetöteten Colibouillon injiciert. Die Temperatur stieg am Abend auf 38,9.



3. 8. 1912. Die Temperaturen sind etwas erhöht. Der Hund zeigt geringe Druckempfindlichkeit an der Injectionsstelle. 3 Uhr 15 Min. aufgestellt.

3 „ 15 „ bis 4 Uhr 15 Min. nüchtern Secretion	1,6
4 Uhr 45 Min.	5,3
5 „ 15 „	8,7
5 „ 45 „	4,1
6 „ 15 „	1,1

Mittagstemperatur: 20,1.
Temperatur des Hundes: 39,7, 39,2, 39,4.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 19,2.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 15 Min. Eingiessung von Liebig.

4. 8. 1912. Versuchsfreier Tag.

5. 8. 1912. Die Temperaturen sind wieder vollkommen normal. 3 Uhr 30 Min. aufgestellt.

3 Uhr 30 Min. bis 4 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion	2,7
5 Uhr — Min.	11,2
5 „ 30 „	9,7
6 „ — „	2,9
6 „ 30 „	0,9

Mittagstemperatur: 18,6.
Temperatur des Hundes: 38,4, 38,5, 38,4.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 24,7.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 30 Min. Liebig. Hund säuft von selbst.

6. 8. 1912. 3 Uhr aufgestellt.

3—4 Uhr nüchtern Secretion	1,3
4 Uhr 30 Min.	11,9
5 „ — „	7,3
5 „ 30 „	4,1
6 „ — „	1,3

Mittagstemperatur: 21,5.
Temperatur des Hundes: 38,3, 38,6, 39,4. (Der abendliche Temperaturanstieg ist eine Folge der nach dem Versuch eingespritzten abgetöteten Colibouillon.)
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 24,6.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebigextrakt, Wasser. Hund säuft von selbst.

7. 8. 1912. Die Temperaturen sind heute erhöht. 3 Uhr 30 Min. aufgestellt.

3 Uhr 30 Min. bis 4 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion	0,4
5 Uhr — Min.	6,1
5 „ 30 „	6,9
6 „ — „	3,7
6 „ 30 „	1,5
7 „ — „	0,1

Mittagstemperatur: 22,0.
Temperatur des Hundes: 39,1, 39,3, 39,1.
Freie HCl: 105,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 18,3.
Dauer: $2\frac{1}{2}$ Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 30 Min. Eingiessung (Liebigextrakt-Wasser).

8. 8. 1912. 3 Uhr aufgestellt.

3—4 Uhr nüchtern Secretion	0,3
4 Uhr 30 Min.	4,2
5 „ — „	6,3
5 „ 30 „	4,1
6 „ — „	2,0
6 „ 30 „	0,5

Mittagstemperatur: 14,4.
Temperatur des Hundes: 39,4, 39,9, 39,5.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 17,1.
Dauer: $2\frac{1}{2}$ Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebig, Eingiessung.

Die Injectionsstelle fühlt sich heiss an und ist druck- und schmerzempfindlich ohne Fluctuation.

9. 8. 1912. Der Hund bekommt 500 g Pferdefleisch.

2 Uhr 45 Min. bis 3 Uhr 45 Min. nüchtern Secretion	1,1
4 Uhr 15 Min.	2,1
4 „ 45 „	5,3
5 „ 15 „	6,4
5 „ 45 „	5,9
6 „ 15 „	3,1
6 „ 45 „	0,7

Mittagstemperatur: 18,1.
Temperatur des Hundes: 39,9, 39,6, 39,7.
Freie HCl: 90,0.
Pepsin: 0,008.
Gesamtsecretion: 23,5.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 500 g Pferdefleisch.

Während der Nacht feuchter Verband der Injectionsstelle.

10. 8. 1912. 3 Uhr aufgestellt.

3—4 Uhr nüchtern Secretion	1,9
4 Uhr 30 Min.	8,1
5 „ — „	5,7
5 „ 30 „	3,1
6 „ — „	0,9

Mittagstemperatur: 19,7.
Temperatur des Hundes: 39,1, 39,0, 38,8.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamsecretion: 17,8.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr, der Hund säuft von selbst.

Die Temperaturen sind etwas niedriger, der Verband wird erneuert.

11. 8. 1212. Versuchsfreier Tag. Temperatur des Hundes: 38,7, 38,9, 38,6.

12. 8. 1912. Die Temperaturen scheinen wieder normal. Keine Reaction an der Injectionsstelle. 3 Uhr 15 Min. aufgestellt.

3 Uhr 15 Min. bis 4 Uhr 15 Min.
nüchtern Secretion 2,1
4 Uhr 45 Min. 11,1
5 „ 15 „ 8,4
5 „ 45 „ 2,3
6 „ 15 „ 0,9
Mittagstemperatur: 16,8.
Temperatur des Hundes: 38,4, 38,6, 38.3.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 24,5.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 55 Min. Liebig, der Hund säuft von selbst.

13. 8. 1912.
2 Uhr 45 Min. bis 3 Uhr 45 Min.
nüchtern Secretion 1,3
4 Uhr 15 Min. 11,3
4 „ 45 „ 7,7
5 „ 15 „ 4,2
5 „ 45 „ 1,1
Mittagstemperatur: 16.3.
Temperatur des Hundes: 38,6, 38,3, 38,0.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 24,3.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 45 Min. Liebig, der Hund säuft von selbst.

14. 8. 1912. Versuchsfreier Tag. Temperatur des Hundes: 38,5, 38,6, 38,4.

15. 8. 1912. Aufgestellt um 3 Uhr.
3—4 Uhr nüchtern Secretion 2,1
4 Uhr 30 Min. 8,1
5 „ — „ 9,3
5 „ 30 „ 9,0
6 „ — „ 5,2
6 „ 30 „ 5,0
7 „ — „ 3,1
7 „ 30 „ 0,3
Mittagstemperatur: 16,4.
Temperatur des Hundes: 38,4, 38,5, 38,4.
Freie HCl: 120,0.
Pepsin: 0,008.
Gesamtsecretion: 40,0.
Dauer: $3^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 500 g Pferdefleisch.

16. 8. 1912. 2 Uhr 15 Min. bis 3 Uhr 15 Min. nüchtern Secretion 1.4
3 Uhr 45 Min. 11,5
4 „ 15 „ 7,9
4 „ 45 „ 3,2
5 „ 15 „ 0,9
Mittagstemperatur: 16.6.
Temperatur des Hundes: 38.6, 38.7, 38.9.
Freie HCl: 110.0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 23,5.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung des Hundes: 3 Uhr 15 Min. 15.0:150,0 Liebig, der Hund säuft selbst.

Nach dem Versuch werden dem Hunde etwa 10 ccm Staub in die Nase eingeblasen. Der Staub ist vorher mit eitrig serösem Nasenschleim lange Zeit verrieben worden. Die Temperatur war abends 38,8.

17. 8. 1912. Der Hund macht einen etwas matten Eindruck. Die Temperaturen sind etwas erhöht. Es besteht sehr starke Rhinitis. 3 Uhr nüchtern aufgestellt.
3 bis 4 Uhr nüchtern Secretion 2,1
4 Uhr 30 Min. 5,9
5 „ — „ 6,3
5 „ 30 „ 3,0
6 „ — „ 1,1
Mittagstemperatur: 15.8.
Temperatur des Hundes: 39,7, 39,5, 39,8.
Freie HCl: 90,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 16,3.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Eingiessung von Liebig.

18. 8. 1912. Der Hund liegt matt am Lager und keucht. Sehr starke Rhinitis. 3 Uhr aufgestellt.
4 Uhr — Min. nüchtern Secretion 0,4
4 „ 30 „ 0,3
5 „ — „ 0,8
5 „ 30 „ 2,4
6 „ — „ 3.6
6 „ 30 „ 3.2
7 „ — „ 2,0
7 „ 30 „ 0,4
Mittagstemperatur: 21,7.
Temperatur des Hundes: 39,9, 40,6, 40,1.
Freie HCl: 60,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 12,7.
Dauer: $3^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 4 Uhr, es werden dem Hunde 500 g Pferdefleisch eingestopft.

19. 8. 1912. Der Hund ist matt, er atmet sehr angestrengt. Deutliche Dämpfung am Rücken, sehr starke Rhinitis. 2 Uhr 15 Min. aufgestellt.
2 Uhr 15 Min. bis 3 Uhr 15 Min.
nüchtern Secretion tropfenweise.
3 Uhr 45 Min. 3,1
4 „ 15 „ 5.2
4 „ 45 „ 2,0
5 „ 15 „ 0,2
Mittagstemperatur: 25,2.
Temperatur des Hundes: 39,8, 39,9, 40,5.
Freie HCl: 60,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 10.5.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 15 Min. Liebig-Eingiessung.

20. 8. 1912. Der Hund atmet sehr angestrengt, die Temperatur früh morgens ist 40.8. 2 Uhr aufgestellt.
2 bis 3 Uhr nüchtern Secretion 0,2
3 Uhr 30 Min. 2,7
4 „ — „ 6.3
4 „ 30 „ 2.1
5 „ — „ 0,1



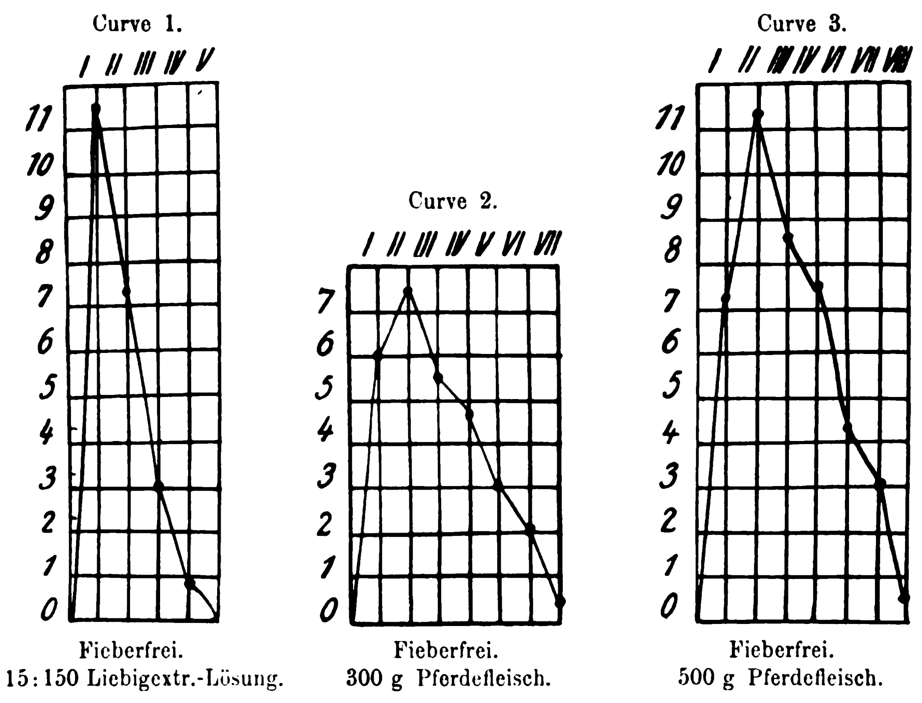
Mittagstemperatur: 16,8.
Temperatur des Hundes: 40,8, 39,9, 40,9.
Freie HCl: 70,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 11,2.

Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 3 Uhr Liebig-Eingiessung.

Der Hund frisst abends nicht. Er säuft gierig, liegt aber fast immer matt auf seinem Lager. Am 21. 8. früh liegt er tot am Lager.

Fassen wir nun die Beobachtungen dieses Versuches zusammen, so sehen wir, dass der fieberfreie Hund die Nahrung sofort säuft und frisst. Der gesunde Hund beantwortet bei Liebigzufuhr das Erscheinen der Nahrung im Magen mit sofortigem Secretionsbeginn. Die Mengen des secernierten Magensaftes (22,9 bzw. 29,1) bei Liebigextract (150 ccm) sind nicht proportional denen bei Pferdefleischzufuhr (300 g).

Hund I. (I, II, III usw. = 1/2 Stunde, 0—11 = Cubikcentimeter Magensaft.)



Fieberfrei. 15:150 Liebigextr.-Lösung. — Fieberfrei. 300 g Pferdefleisch. — Fieberfrei. 500 g Pferdefleisch.

Der Secretionsmodus des fieberfreien Hundes verläuft dermassen, dass in der ersten halben Stunde bzw. Stunde die grösste Menge abgesondert wird. Der Secretionsverlauf nimmt dann halbstündlich ab, um schliesslich ganz zu versiegen. Wenn wir aus der grossen Versuchsreihe die 15 Ergebnisse, die bei normaler Temperatur bei Liebigsaft bzw. Pferdefleisch erfolgt sind, herausgreifen, so können wir die genauere sogenannte Normalcurve bei dem Hunde A (im fieberfreien Zustand) festlegen. Die normale Curve für Liebig würde folgendermassen aussehen (vgl. Curve 1).

Die mittlere Gesamtsecretionsmenge beträgt 22,3.

Für Pferdefleisch müssen wir zwei Normalcurven aufstellen, da wir während der Versuchszeit die Quantität der Nahrung änderten. Es verhalten sich aber die Secretionsmengen zu einander nicht wie die zugeführten Quantitäten. Es bestehen für verschiedene Tiere individuell divergierende Proportionsverhältnisse. Die normalen Curven verlaufen folgendermassen (vgl. Curve 2 und 3).

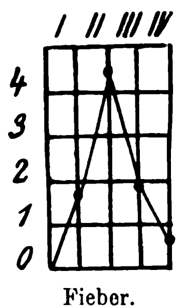


Die mittlere Secretionsmenge beträgt 29,1 bzw. 41,7 ccm, die freie Salzsäure bei Liebig und bei Pferdefleisch schwankte zwischen 100 und 110 $^{1}/_{10}$ NaOH. Stichproben ergaben, dass meine titrimetrischen Bestimmungen mit dem Werte der H' kaum differierten. Die Pepsinbestimmung nach der Fuldschen Methode ergab Werte von 0,008 bis 0,032.

Im Gegensatz zu diesen, in engem Spielraum variierenden Normalcurven des Hundes A verhielt sich die Secretionscurve bei Fieber variabler. Der hemmende Reiz, der bei Fieber auf die Secretion der Magendrüsen ausgeübt wurde, verlor mit sinkender Temperatur scheinbar an Kraft und die Secretionsmenge schwoll langsam wieder an. Ich erzielte bei dem Hund A sechs Fieberperioden und im Fieber entsprechende Tiefstände der Secretionsmenge. Bei den erzielten Höchsttemperaturen (40,5) sah der mittlere Wert pathologischer Curven (8/6. und 19/8.) für Liebig folgendermassen aus (vgl. Curve 4).

Hund I. (I, II, III usw. = $^{1}/_{2}$ Stunde, 0—11 = Cubikcentimeter Magensaft.)

Curve 4.



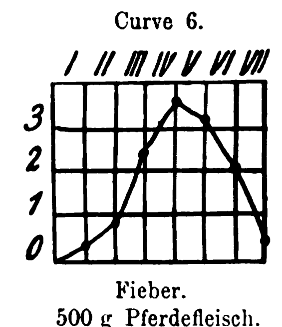
Fieber.
15:150 Liebigextr.-Lösung.

Curve 5.

I II III IV V VI VII
1
0

Fieber.
300 g Pferdefleisch.

Curve 6.



Fieber.
500 g Pferdefleisch.

Die mittlere Gesamtmenge beträgt 8,7.

Der Salzsäuregehalt war hierbei bis auf 40 $^{1}/_{10}$ NaOH gesunken.

Die Pepsinwerte waren nicht so verringert, dass man von einer wesentlichen Beeinflussung sprechen kann.

Für Pferdefleisch entsprach der mittleren normalen Curve bei 300 g die pathologische Curve 5.

Die Gesamtmenge betrug nur $^{1}/_{5}$ des normalen Wertes, nämlich 6,4, während sich bei 500 g Pferdefleisch die Secretionscurve 6 ergab:

Die Gesamtmenge betrug hierbei 12,4.

Bei der Betrachtung der pathologischen Curven erscheint ausser der auffallenden Verringerung der Menge ein Umstand bemerkenswert. Es ist nämlich bei diesem Hunde während des Fiebers auch der Secretionsmodus verändert. Während bei normalen Temperaturen die grössten Portionen in der ersten halben Stunde secerniert wurden, trat dies im Fieber erst in der zweiten halben Stunde hervor. Im fieberfreien Zustand beantwortete das Tier die Nahrungsaufnahme (Liebig) mit sofortigem Einsetzen der Secretion, selbst an Tagen, an denen es nicht von selbst trank. Der Zeitraum bis zum Beginn der Secretion bei Pferdefleisch war ein wenig länger, aber immerhin verhältnismässig nicht so verzögert wie im Fieber.



Hund II. Bulldogge, 14 kg schwer, 6- bis 8jährige Hündin, mässig gut genährt.

13. 6. Die Hündin wurde operiert, die Bauchwunde heilte sehr schlecht, die Fäden stiessen sich nur sehr langsam ab. Die Operationswunde secernierte sehr stark, die täglich dreimal gemessene rectale Temperatur war immer etwas erhöht. Das Tier sah stark reduciert aus.

Es wurde deshalb erst am 8. 7. zum Versuch herangezogen. Bei Beginn des Versuches war die Temperatur noch immer etwas erhöht, und es machte den Eindruck, als ob irgendwo noch ein versteckter Eiterherd sässe. Die Secretionsmenge war aber bei diesem Tier im fiebernden Zustand fast schon so hoch wie bei Hund A bei normalen Temperaturen.

Da der Hund B in der Zeit der Wundheilung beständig fieberte, so registrierte ich die Secretionswerte und stellte sie den Erkrankungswerten des Hundes A bei Terpentinabscessen gegenüber. Durch diese natürliche Versuchsanordnung konnte ich eine nachteilige Schädigung des Hundes durch Terpentinabscesse weglassen. Die Normalsecretion setzte daher bei diesem Hunde nicht am Anfang meines Versuches ein, sondern erst nach Abstossung aller Fäden. Die Werte waren bei gleichen Quantitäten höher als bei Hund A. Die Versuchsnahrung bestand ebenfalls aus 15 ccm Liebigs Extract in 150 ccm Wasser, bzw. 500 g fettarmes gehacktes Pferdefleisch. Die Gesamtreaction schwankte im fieberfreien Zustand zwischen 28,0—35,0 bzw. 155,0 bis 185,0. Während des Fiebers erlitt die Secretionsmenge ebenfalls eine starke Reducierung. Hund B reagierte auf Coliinjectionen weit schwächer als Hund A. Abgetötete Staphylokokkenaufschwemmung erzeugte nur geringe Fieberreaction.

8. 7. bis 13. 7. Secretionsbestimmungen bei Standardnahrung im fiebernden Zustand und Reparationszustand. Während dieser Zeit stossen sich die letzten Fäden an der Operationswunde ab. Der Hund entfieberte völlig.

15. 7. Die Temperaturen sanken bis zur Norm. Die Secretion hat eine ziemlich constante Höhe erreicht. Injection von 2 ccm abgetöteter Staphylokokkenaufschwemmung intramusculär bewirkte einen eintägigen kleinen Temperaturanstieg.

20. 7. Die Secretion blieb fast auf constanter Höhe. Am Ende des Tages-Versuches wurden dem Tiere 20 ccm 5proc. NaCl-Lösung intramusculär injiciert.

21. 7. Es besteht ein geringer Ausschlag der Fiebercurve, aber die Secretion des Magensaftes weist eine deutliche Verminderung auf. Am Ende des Versuches werden 300 ccm physiologischer NaCl-Lösung subcutan infundiert.

22. 7. Geringe Temperaturschwankung. Sehr starker Magensaftfluss.

2. 8. Die Temperaturcurve und der Secretionsverlauf kehrten bald wieder zur Norm zurück. Die Injection von 2 ccm abgetöteter Staphylokokkenaufschwemmung wurde zum zweiten Male vollführt und bedingte auch diesmal nur einen leichten Anstieg der Temperaturen, deren Folgen aber doch zu erkennen sind.

7. 8. Nach mehrtägigem normalem Secretionsverlauf wurden dem Hunde 10 ccm abgetöteter Colibouillon subcutan injiciert. Er beantwortet diesen Eingriff mit einer kleinen Fieberzacke, die bald wieder abklingt.

12. 8. Erneuter Versuch mit Colibouilloninjection. Der Erfolg war analog dem vom 8.

16. 8. Nachdem das Tier wieder normal secernierte, wurden ihm etwa 200 g Staub (siehe allgemeine Versuchsanordnung) in die Nüstern eingeblasen. Die Antwort auf diese Staubinhalation trat schon am folgenden Tage ein. Der Hund erkrankte unter steigendem Fieber an starker Rhinitis, Flankeneinziehung und starkem Keuchen.

26. 8. Die Rhinitis sowie die übrigen Krankheitssymptome haben ihre Höhe überschritten. Die Reparation beginnt unter dem Zeichen normaler Temperaturen.

29. 8. Nachdem der Hund wieder fast vollkommen hergestellt erscheint und die Secretionsmengen ihre normale Höhe erreicht haben, wird der Versuch beendet.

8. 7. 1912. Der Verschluss des kleinen Magens ist sphincterähnlich. Beim Einführen des Gummiansatzes entleert sich eine grössere Menge Restmagensaftes. Zu der Zeit der Nüchternsecretion träufelt nur wenig Secret nach. Die Restmenge betrug 5 ccm und wurde entleert. Das Nüchternsecret betrug 1,3 ccm. Starke Wundsecretion der Operationswunde. 3 Uhr 30 M. aufgestellt.

Nüchtern Secretion	1,3
5 Uhr — Min.	3,9
5 „ 30 „	6,4
6 „ — „	1,2
6 „ 30 „	0,3

Mittagstemperatur: 26,3.
Temperatur des Hundes: 39,9, 39,5, 39,8.
Freie HCl: 50,0.
Pepsin: 0,12.
Gesamtsecretion: 11,8.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 30 Min. Liebigwasser, 15 : 150, der Hund säuft nicht selbst, Eingiessung.

9. 7. 1912. Die Wunden secernieren sehr stark, der Hund ist ziemlich matt und verlässt nur gezwungenermassen sein Lager. 2 Uhr aufgestellt.

Nüchtern Secretion	1,0
3 Uhr — Min.	0,6
3 „ 30 „	0,9
4 „ — „	1,4
4 „ 30 „	1,3
5 „ — „	2,1
5 „ 30 „	3,4
6 „ — „	3,1
6 „ 30 „	4,5
7 „ — „	5,1
7 „ 30 „	6,2
8 „ — „	5,1
8 „ 30 „	3,3
9 „ — „	2,8
9 „ 30 „	1,4

Mittagstemperatur: 25,5.
Temperatur des Hundes: 40,0, 39,7, 40,1.
Freie HCl: 40,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 40,8.
Dauer: 7 Stunden.
Nahrung: Um 3 Uhr bekam der Hund 500 g Pferdefleisch, er frass langsam.

10. 7. 1912. Das Aussehen des Hundes hat sich gebessert. 3 Uhr 30 Min. aufgestellt.

3 Uhr 30 Min. bis 4 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion	2,4
5 Uhr — Min.	4,1
5 „ 30 „	8,0
6 „ — „	5,0
6 „ 31 „	0,9

Mittagstemperatur: 24,9.
Temperatur des Hundes: 39,6, 39,4, 39,3.
Freie HCl: 60,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 18,0.
Dauer: 2 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 30 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst. Es stossen sich heute die letzten beiden sichtbaren Fäden ab. Die Wundsecretion ist gering.

11. 7. 1912. 3 Uhr aufgestellt.

3 bis 4 Uhr nüchtern Secretion	1,4
4 Uhr 30 Min.	6,2
5 „ — „	9,2
5 „ 30 „	4,3
6 „ — „	1,1
6 „ 30 „	0,3

Mittagstemperatur: 28,6.
Temperatur des Hundes: 39,3, 39,0, 39,1.
Freie HCl: 70,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 21,1.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebig, der Hund säuft.

Die Operationswunde wird täglich mit Balsam peruv. bestrichen.

12. 7. 1912. 3 Uhr 30 Min. aufgestellt.

3 Uhr 30 Min. bis 4 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion	2,1
5 Uhr — Min.	6,2
5 „ 30 „	8,3
6 „ — „	4,1
6 „ 30 „	1,9
7 „ — „	0,4

Mittagstemperatur: 28,7.
Temperatur des Hundes: 39,1, 38,9, 39,0.
Freie HCl: 90,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 20,9.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 30 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

Die Granulation der Operationswunde schreitet sichtbar vorwärts.

13. 7. 1912. Das Tier liegt heute nicht mehr auf seinem Lager. Es macht einen munteren Eindruck, wenn auch das Aussehen noch stark reduciert erscheint. 3 Uhr aufgestellt.

3 bis 4 Uhr nüchtern Secretion	2,1
4 Uhr 30 Min.	7,1
5 „ — „	9,3
5 „ 30 „	4,2
6 „ — „	3,1
6 „ 30 „	0,3

Mittagstemperatur: 28,3.
Temperatur des Hundes: 38,8, 38,6, 39,0.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 24,0.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebigwasser, der Hund saugt gierig.



Tabelle V. **Hund II.**

Juli	8.[1]	9.	10.[2]	11.	12.	13.	14.	15.	16.[3]	17.	19.	20.[4]	21.[5]	22.	25.	26.	27.	30.	31.
entemp.	26,3	25,5	24,9	28,6	28,7	28,3	25,5	25,3	26,5	27,5	28,7	19,8	25,1	25,3	26,3	26,9	23,7	23,8	22,6
eratur Hundes	**39,9**	**40,0**	**39,6**	**39,3**	**39,1**	**38,8**	**38,8**	**38,7**	**39,1**	**38,9**	**38,5**	**38,5**	**38,9**	**38,6**	**38,2**	**38,0**	**38,1**	**38,5**	**38,5**
	89,5	**39,7**	**39,4**	**39,0**	**38,9**	**38,6**	**38,6**	**38,6**	**38,9**	**38,4**	**38,6**	**38,4**	**38,5**	**38,4**	**38,5**	**38,6**	**38,6**	**38,3**	**38,6**
	39,8	**40,1**	**39,3**	**39,1**	**39,0**	**39,0**	**38,8**	**38,8**	**39,0**	**38,8**	**38,4**	**38,6**	**39,0**	**38,8**	**38,4**	**38,4**	**38,8**	**38,4**	**38,4**
ıng. . .	L[6])	Pf[7])	L	L	L	L	L	L	L	L	L	Pf	L	L	L	L	L	L	Pf
htern retion	1,3	1,0	2,4	1,4	2,1	2,1	2,0	1,9	1,2	2,3	1,4	1,9	0,9	3,1	1,9	2,3	2,9	2,7	1,9
I.	3,9	0,6	4,1	6,2	6,2	7,1	8,2	7,1	6,2	8,3	8,0	6,3	5,0	33,5	8,7	9,1	9,0	8,1	8,2
II.	6,4	0,9	8,0	9,2	8,3	9,3	9,1	9,3	8,2	9,1	2,9	10,5	8,3	12,7	13,1	12,3	12,9	11,0	11,0
III.	1,2	1,4	5,0	4,3	4,1	4,2	5,1	6,5	3,1	5,9	6,0	18,0	4,1	17,8	6,1	7,0	6,8	8,0	17,0
IV.	0,3	1,3	0,9	1,1	1,9	3,1	4,0	2,6	1,5	2,4	4,3	20,3	2,0	8,0	4,0	3,9	3,9	4,1	18,9
V.	—	2,1	—	0,3	0,4	0,3	0,6	0,4	0,3	0,4	2,8	20,4	0,1	8,0	1,9	1,0	1,9	1,6	17,8
VI.	—	3,4	—	—	—	—	—	—	—	—	0,9	24,2	—	5,0	0,3	0,1	0,3	0,3	23,2
VII.	—	3,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	22,8	—	3,0	—	—	—	—	24,1
	—	4,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	21,1	—	1,2	—	—	—	—	20,3
	—	5,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12,7	—	—	—	—	—	—	19,1
	—	6,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6,1	—	—	—	—	—	—	13,5
	—	5,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3,0	—	—	—	—	—	—	7,1
	—	3,3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,1	—	—	—	—	—	—	3,5
	—	2,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,9
	—	1,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
n . .	11,8	40,8	18,0	21,1	20,9	24,0	27,0	25,9	19,3	26,2	31,3	166,5	19,5	89,4	34,1	33,4	34,8	33,1	185,6
Cl .	50	40	60	70	90	100	100	100	100	100	110	125	100	125	110	110	115	110	130
. . .	0,12	0,06	0,016	0,06	0,06	0,06	0,032	0,06	0,06	0,032	0,016	0,004	0,06	0,004	0,016	0,016	0,016	0,016	0,01

Wundheilung. — 2) Abstossung der Nähte. — 3) Injection 2 ccm Staphylokokkenaufschwemmung. — on 20 ccm 5proc. NaCl-Lösung. — 5) Infusion 300 ccm physiol. NaCl-Lösung. — 6) Liebigextrakt-Lösung. — eifleisch.

14. 7. 1912. 3 Uhr aufgestellt.

Nüchtern Secretion	2,0
4 Uhr — Min.	8,2
4 „ 30 „	9,1
5 „ — „	5,1
5 „ 30 „	4,0
6 „ — „	0,6

Mittagstemperatur: 25,5.
Temperatur des Hundes: 38,8, 38,6, 38,8.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 27,0.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 30 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

15. 7. 1912. Die Temperaturen sind zwar noch etwas flackernd, doch fast zur Norm zurückgekehrt, die Bauchwunde noch immer etwas secernierend. 3 Uhr aufgestellt.

3 bis 4 Uhr nüchtern Secretion	1,9
4 Uhr 30 Min.	7,1
5 „ — „	9,3
5 „ 30 „	6,5
6 „ — „	2,6
6 „ 30 „	0,4

Mittagstemperatur: 25,3.
Temperatur des Hundes: 38,7, 38,6, 38,8.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 25,9.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

Nach dem Versuch werden dem Tiere 2 ccm abgetöteter Staphylokokkenaufschwemmung subcutan injiciert.

16. 7. 1912. Die Temperaturen sind heute etwas höher als gestern. Die Injectionsstelle zeigt keine empfindliche Reaction. 2 Uhr 30 Min. aufgestellt.

2 Uhr 30 Min. bis 3 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion	1,2
4 Uhr — Min.	6,2
4 „ 30 „	8,2
5 „ — „	3,1
5 „ 30 „	1,5
6 „ — „	0,3

Mittagstemperatur: 26,5.
Temperatur des Hundes: 39,1, 38,9, 39,0.
Freie HCl: 100,0
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 19,3.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 30 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

17. 7. 1912. Temperaturen fast zur Norm abgeklungen. 3 Uhr 30 Min. aufgestellt.
3 Uhr 30 Min. bis 4 Uhr 30 Min.
nüchtern Secretion 2,3
5 Uhr — Min. 8,3
5 „ 30 „ 9,1
6 „ — „ 5,9
6 „ 30 „ 2,4
7 „ — „ 0,4
Mittagstemperatur: 27,5.
Temperatur des Hundes: 38,9, 38,4, 38,8.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 26,2.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 30 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

18. 7. 1912. Versuchsfreier Tag.

19. 7. 1912. Der Hund ist sehr munter, die Temperaturen sind normal. Aufgestellt.
2 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion 1,4
4 „ — „ 8,0
4 „ 30 „ 9,2
5 „ — „ 6,0
5 „ 30 „ 4,3
6 „ — „ 2,8
6 „ 30 „ 0,9
Mittagstemperatur: 28,7.
Temperatur des Hundes: 38,5, 38,6, 38,4.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 31,3.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 30 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

20. 7. 1912. 2 Uhr aufgestellt.
2—3 Uhr nüchtern Secretion 0,9
3 Uhr 30 Min. 6,3
4 „ — „ 10,5
4 „ 30 „ 18,0
5 „ — „ 20,3
5 „ 30 „ 20,4
6 „ — „ 24,2
6 „ 30 „ 22,8
7 „ — „ 21,1
7 „ 30 „ 12,7
8 „ — „ 6,1
8 „ 30 „ 3,0
9 „ — „ 1,1
Mittagstemperatur: 19,8.
Temperatur des Hundes: 38,5, 38,4, 38,6.
Freie HCl: 125,0.
Pepsin: 0,004.
Gesamtsecretion: 166,5.
Dauer: 6 Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 500 g Pferdefleisch, der Hund frisst gierig.

Nach dem Versuch werden 20 ccm einer 5 proc. NaCl-Lösung (frisch aufgekocht) in die Glutaeen injiciert.

21. 7. 1912. Die Temperaturen sind etwas erhöht, die Injectionsstellen ein wenig druckempfindlich, aber ohne wesentliche entzündliche Reaction. 3 Uhr 15 Min. aufgestellt.
3 Uhr 15 Min. bis 4 Uhr 15 Min.
nüchtern Secretion 0,9
4 Uhr 45 Min. 5,0
5 „ 15 „ 8,3
5 „ 45 „ 4,1
6 „ 15 „ 2,0
6 „ 45 „ 0,1
Mittagstemperatur: 25,1.
Temperatur des Hundes: 39,9, 38,5, 39,0.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 19,5.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 15 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

Nach dem Versuch wird eine Infusion von 300 ccm physiologischer NaCl-Lösung vorgenommen.

22. 7. 1912. Der Hund ist vollkommen munter, die Rückenmuskulatur ist etwas druckempfindlich, Flüssigkeit völlig resorbiert. 2 Uhr aufgestellt.
2—3 Uhr nüchtern Secretion 3,0
Beim Einführen des Magenflaschenschlauches entleert sich eine grosse Menge Magensaft 19,3
3 Uhr 30 Min. 33,5
4 „ — „ 12,7
4 „ 30 „ 17,8
5 „ — „ 8,0
5 „ 30 „ 8,0
6 „ — „ 5,0
6 „ 30 „ 3,2
7 „ — „ 1,2
Mittagstemperatur: 25,3.
Temperatur des Hundes: 38,6, 38,4, 38,8.
Freie HCl: 125,0.
Pepsin. 0,004.
Gesamtsecretion: 89,4.
Dauer: 4 Stunden.
Nahrung: 3 Uhr Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

23. 7. bis 24. 7. 1912. Versuchsfreie Tage.

25. 7. 1912. 2 Uhr 15 Min. aufgestellt.
2 Uhr 15 Min. bis 3 Uhr 15 Min.
nüchtern Secretion 1,9
3 Uhr 45 Min. 8,7
4 „ 15 „ 13,1
4 „ 45 „ 6,1
5 „ 15 „ 4,0
5 „ 45 „ 1,9
6 „ 15 „ 0,3
Mittagstemperatur: 26,3.
Temperatur des Hundes: 38,2, 38,5, 38,4.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 34,1.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 15 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

26. 7. 1912. 3 Uhr aufgestellt.

3—4 Uhr nüchtern Secretion	2,3
4 Uhr 30 Min.	9,1
5 „ — „	12,3
5 „ 30 „	7,0
6 „ — „	3,9
6 „ 30 „	1,0
7 „ — „	0,1

Mittagstemperatur: 26,9.
Temperatur des Hundes: 38,0, 38,6, 38,4.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsekretion: 33,4.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

27. 7. 1912. 3 Uhr aufgestellt.

3—4 Uhr nüchtern Secretion	2,9
4 Uhr 30 Min.	9,0
5 „ — „	12,9
5 „ 30 „	6,8
6 „ — „	3,9
6 „ 30 „	1,9
7 „ — „	0,3

Mittagstemperatur: 23,7.
Temperatur des Hundes: 38,1, 38,6, 38,8.
Freie HCl: 115,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 34,8.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

28. 7. u. 29. 7. 1912. Versuchsfreie Tage.

30. 7. 1912. 2 Uhr 30 Min. aufgestellt.

2 Uhr 30 Min. bis 3 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion	2,7
4 Uhr — Min.	8,1
4 „ 30 „	11,0
5 „ — „	9,0
5 „ 30 „	4,1
6 „ — „	1,6
6 „ 30 „	0,3

Mittagstemperatur: 23,8.
Temperatur des Hundes: 38,5, 38,3, 38,4.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 33,1.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 30 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

31. 7. 1912. 2 Uhr aufgestellt.

2—3 Uhr nüchtern Secretion	1,9
3 Uhr 30 Min.	8,2
4 Uhr — Min.	11,0
4 „ 30 „	17,0
5 „ — „	18,9
5 „ 30 „	17,8
6 „ — „	23,2
6 „ 30 „	24,1
7 „ — „	20,3
7 „ 30 „	19,1
8 „ — „	13,5
8 „ 30 „	3,1
9 „ — „	3,5
9 „ 30 „	0,9

Mittagstemperatur: 22,6.
Temperatur des Hundes: 38,5, 38,6, 38,4.
Freie HCl: 130,0.
Pepsin: 0,004.
Gesamtsecretion: 185,6.
Dauer: $6^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 500 g Pferdefleisch, der Hund frisst gierig.

1. 8. 1912. 3 Uhr 30 Min. aufgestellt.

3 Uhr 30 Min. bis 4 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion	2,3
5 Uhr — Min.	9,2
5 „ 30 „	11,9
6 „ — „	7,0
6 „ 30 „	4,2
7 „ — „	3,0
7 „ 30 „	0,1

Mittagstemperatur: 22,9.
Temperatur des Hundes: 38,4, 38,6, 38,4.
Freie HCl: 120,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 34,4.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 30 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

2. 8. 1912. 2 Uhr 15 Min. aufgestellt.

2 Uhr 15 Min. bis 3 Uhr 15 Min. nüchtern Secretion	1,9
3 Uhr 45 Min.	8,9
4 „ 15 „	12,8
4 „ 45 „	6,1
5 „ 15 „	4,3
5 „ 45 „	2,9
6 „ 15 „	0,5

Mittagstemperatur: 17,1.
Temperatur des Hundes: 38,3, 38,6, 38,9.
Freie HCl: 120,0.
Pepsin: 0,008.
Gesamtsecretion: 35,7.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 15 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

Nach dem Versuch werden dem Hunde 2 ccm abgetöteter Staphylokokkenaufschwemmung intramusculär injiciert.

3. 8. 1912. Die Temperaturen des Hundes schienen gestern Abend bereits etwas erhöht, heute besteht Fieber. 2 Uhr 30 Min. aufgestellt.

2 Uhr 30 Min. bis 4 Uhr nüchtern Secretion	2,1
4 Uhr — Min.	5,2
4 Uhr 30 Min.	9,3
5 „ — „	5,1
5 „ 30 „	4,7
6 „ — „	3,1
6 „ 30 „	0,9

Mittagstemperatur: 20,1.
Temperatur des Hundes: 39,2, 39,4, 38,9.

Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion. 28,3.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 30 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

4. 8. 1912. Versuchsfreier Tag.

5. 8. 1912. Die Temperaturen des Hundes sind wieder völlig normal, die Injectionsstelle ist fast reactionslos. 3 Uhr 15 Min. aufgestellt.

3 Uhr 15 Min. bis 4 Uhr 15 Min. nüchtern Secretion	2,8
4 Uhr 45 Min.	9,8
5 „ 15 „	11,9
5 „ 45 „	6,3
6 „ 15 „	4,1
6 „ 45 „	2,4
7 „ 15 „	0,3

Mittagstemperatur: 18,6.
Temperatur des Hundes: 38,6, 38,4, 38,6.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 34,8.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 15 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

6. 8. 1912. 3 Uhr aufgestellt.

3—4 Uhr nüchtern Secretion	1,9
4 Uhr 30 Min.	10,0
5 „ — „	12,1
5 „ 30 „	7,1
6 „ — „	4,0
6 „ 30 „	1,9
7 „ — „	0,6

Mittagstemperatur: 21,5.
Temperatur des Hundes: 38,6, 38,4, 38,7.
Freie HCl: 115,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 35,7.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

7. 8. 1912. Versuchsfreier Tag.

Mittags werden dem Hunde 10 ccm abgetöteter Colibouillon subcutan injiciert.

8. 8. 1912. Die Fiebercurve zeigte gestern abends bereits eine kleine Spitze. 39,4. 2 Uhr 15 Min. aufgestellt.

2 Uhr 15 Min. bis 3 Uhr 15 Min. nüchtern Secretion	3,0
3 Uhr 45 Min.	5,9
4 „ 15 „	8,0
4 „ 45 „	3,2
5 „ 15 „	3,1
5 „ 45 „	2,7
6 „ 15 „	0,8

Mittagstemperatur: 14,4.
Temperatur des Hundes: 39,4, 39,6, 39,3.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,062.
Gesamtsecretion: 23,7.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 15 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

9. 8. 1912. 2 Uhr aufgestellt.

2—3 Uhr nüchtern Secretion	1,2
3 Uhr 30 Min.	4,8
4 „ — „	7,1
4 „ 30 „	11,5
5 „ — „	18,0
5 „ 30 „	19,3
6 „ — „	25,4
6 „ 30 „	22,1
7 „ — „	20,0
7 „ 30 „	16,0
8 „ — „	7,3
8 „ 30 „	2,9
9 „ — „	0,5

Mittagstemperatur: 18,1.
Temperatur des Hundes: 38,6, 38,5, 38,3.
Freie HCl: 125,0.
Pepsin: 0,008.
Gesamtsecretion: 154,9.
Dauer: 6 Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 500 g Pferdefleisch, der Hund frisst langsam.

10. 8. 1912. Es werden 10 ccm Colibouillon subcutan injiciert, ein Versuch wird nicht angestellt. Ausschlag gering.

11. 8. 1912. 3 Uhr aufgestellt.

3—4 Uhr nüchtern Secretion	1,2
4 Uhr 30 Min.	7,2
5 „ — „	9,4
5 „ 30 „	5,2
6 „ — „	3,9
6 „ 30 „	2,6
7 „ — „	0,7

Mittagstemperatur: 18,4.
Temperatur des Hundes: 38,9, 39,0, 39,6.
Freie HCl: 105,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 29,0.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

12. 8. 1912. Injectionsstellen kaum druckempfindlich, Temperaturen normal. 3 Uhr 30 Min. aufgestellt.

3 Uhr 30 Min. bis 4 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion	3,0
5 Uhr — Min.	9,2
5 „ 30 „	11,4
6 „ — „	7,0
6 „ 30 „	3,8
7 „ — „	2,0
7 „ 30 „	0,9

Mittagstemperatur: 16,8.
Temperatur des Hundes: 38,7, 38,5, 38,9.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 34,3.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 30 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

Nach dem Versuch werden nochmals 10 ccm Colibouillon injiciert.

Tabelle VI. **Hund II.**

August	1.	2.[1]	3.	5.	6.[2]	8.	9.	11.	12.[3]	13.	14.	15.	16.[4]	17.	18.	19.[5]	20.[6]	21.	22.	23.	24.	26.	28.	29.
Aussentemp.	22,9	17,1	20,1	18,6	21,5	14,4	18,1	18,4	16,8	16,3	16,7	16,4	16,6	15,8	21,7	25,2	16,8	17,4	14,2	15,3	14,0	18,9	13,9	19,2
Temperatur des Hundes	38,4	38,3	39,2	38,6	38,6	39,4	38,6	38,9	38,7	39,9	38,5	38,6	38,5	38,8	39.8	39,1	39,5	40.6	39,7	39,7	39,3	38,6	38,5	38,2
	38,6	38,6	39,4	38,4	38,4	39,6	38,5	39,0	38,5	39,0	38,1	38,4	38,4	38,9	39,2	39,2	40,5	40.2	39,9	39,4	39,1	38,3	38,3	38,5
	38,4	38,9	38,9	38,6	38,7	39,3	38,3	38,6	38,9	39,2	38,4	38,7	38,7	39,1	39,5	39,3	40,4	40,3	39,2	39,6	39,2	38,5	38,4	38,4
Nahrung . . .	L[7]	L	L	L	L	L	Pf[8]	L	L	L	L	Pf.	L	L	L	L	L	Pf	L	L	L	L	L	L
Nüchtern Secretion	2,3	1,9	2,1	2,8	1,9	3,0	1,2	1,2	3,0	2,5	2,0	3,2	1,0	0,9	1,0	1,2	1,9	0,8	2,6	2,7	1,7	0,6	3,1	2,8
I.	9,2	8,9	5,2	9,8	10,0	5,9	4,8	7,2	9,2	6,0	10,3	7,1	8,2	8,9	6,0	5,9	2,8	0,1	1,8	2,6	3,5	7,1	9,4	9,1
II.	11,9	12,8	9,2	11,9	12,1	8,0	7,1	9,4	11,4	10,9	11,6	11,3	12,2	11,8	8,2	6,2	5,0	0,2	4,7	3,5	5,8	9,2	12,6	12,6
III.	7,0	6,1	5,1	6,3	7,1	3,2	10,5	5,2	7,0	8,1	6,7	18,0	6,3	6,1	4,3	5,4	4,3	0,4	6,3	5,0	5,9	5,8	5,3	6,0
IV.	4,2	4,3	4,7	4,1	4,0	3,1	18,0	3,9	3,8	2,6	3,1	17,3	4,0	4,3	2,0	3,4	1,4	0,3	3,2	3,1	3,3	2,6	3,7	5,4
V.	3,0	2,9	3,1	2,4	1,9	2,7	19,3	2,6	2,0	0,9	2,0	21,0	3,1	3,0	0,4	1,0	0,1	1,0	1,0	0,8	1,8	2,1	1,3	1,9
VI.	0,1	0,5	0,9	0,3	0,6	0,8	25,4	0,7	0,9	—	1,0	23,9	0,6	0,1	—	—	—	1,6	—	—	0,1	0,2	0,1	0,3
VII.	—	—	—	—	—	—	21,1	—	—	—	—	24,3	—	—	—	—	—	4,4	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	20,0	—	—	—	—	18,1	—	—	—	—	—	5,0	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	16,0	—	—	—	—	10,0	—	—	—	—	—	4,1	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	7,3	—	—	—	—	4,3	—	—	—	—	—	5,1	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	2,9	—	—	—	—	0,2	—	—	—	—	—	8,3	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4,3	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3,2	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,3	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,2	—	—	—	—	—	—
Secretion . . .	34,4	35,7	28,3	34,8	35,7	23,7	154,9	29,0	34,3	28,5	34,7	155,5	34,4	34,2	20,9	23,0	13,6	39,5	17,0	15,0	20,4	27,0	32,4	34,3
Freie HCl . .	120	120	110	110	105	100	125	105	110	100	110	130	110	115	100	100	50	70	60	50	70	100	110	110
Pepsin	0,016	0,008	0,032	0,016	0,016	0,06	0,008	0,016	0,016	0,032	1,116	0,004	0,016	0,016	0,06	0,032	1,32	0,06	0,06	0,06	0,06	0,032	0,016	0,016

1) Injection 2 ccm Staphylokokkenaufschwemmung. — 2) Injection 10 ccm Colibouillon. — 3) Injection 10 ccm Colibouillon. — 4) Einblasung von 200 g Staub. — 5) Rhinitis. — 6) Flankeneinziehung. — 7) Liebigextrakt-Lösung. — 8) Pferdefleisch.

13.8.1912. Es besteht wieder leichte Reaction auf die Coliinjection. 2 Uhr aufgestellt.

3 Uhr — Min.	nüchtern Secretion	2,5
4 „ 30 „		6,0
5 „ — „		10,9
5 „ 30 „		8,1
6 „ — „		2,6
6 „ 30 „		0,9

Mittagstemperatur: 16,3.
Temperatur des Hundes: 39,9, 39,0, 39,2.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 28,5.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

14. 8. 1912. 3 Uhr 30 Min. aufgestellt.

3 Uhr 30 Min. bis 4 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion	2,0
5 Uhr — Min.	10,3
5 „ 30 „	11,6
6 „ — „	6,7
6 „ 30 „	3,1
7 „ — „	2,0
7 „ 30 „	1,0

Mittagstemperatur: 16,7.
Temperatur des Hundes: 38,5, 38,1, 38,4.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 34,7.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr 30 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

15. 8. 1912. 2 Uhr aufgestellt.

2—3 Uhr	nüchtern Secretion	3,2
3 Uhr 30 Min.		7,1
4 „ — „		11,3
4 „ 30 „		18,0
5 „ — „		17,3
5 „ 30 „		21,0
6 „ — „		23,9
6 „ 30 „		24,3
7 „ — „		18,1
7 „ 30 „		10,0
8 „ — „		4,3
8 „ 30 „		0,2

Mittagstemperatur: 16,4.
Temperatur des Hundes: 38,6, 38,4, 38,7.
Freie HCl: 130,0.
Pepsin: 0,004.
Gesamtsecretion: 155,5.
Dauer: $5^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 500 g Pferdefleisch, der Hund frisst gierig.

16. 8. 1912. 2 Uhr aufgestellt.

3—4 Uhr	nüchtern Secretion	1,0
4 Uhr 30 Min.		8,2
5 „ —		12,2
5 „ 30		6,3
6 „ —		4,0
6 „ 30		3,1
7 „ —		0,6

Mittagstemperatur: 16,6.
Temperatur des Hundes: 38,5, 38,4, 38,7.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 34,4.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

Nach dem Versuch werden dem Tiere 200 ccm Staub (siehe allgemeine Versuchsanordnung) in die Nüstern eingeblasen.

17. 8. 1912. Der Hund ist ziemlich scheu, er verkriecht sich ängstlich, Temperaturen etwas erhöht.
2 Uhr aufgestellt.

2—3 Uhr	nüchtern Secretion	0,9
3 Uhr 30 Min.		8,9
4 „ — „		11,8
4 „ 30 „		6,1
5 „ — „		4,0
5 „ 30 „		3,3
6 „ — „		0,1

Mittagstemperatur: 15,8.
Temperatur des Hundes: 38,8, 38,9, 39,1.
Freie HCl: 115,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 34,2.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 3 Uhr Liebigwasser, der Hund säuft erst nach vielem Bemühen.

18. 8. 1912. Der Hund liegt auf seinem Lager und will nicht auf Anruf hören. 2 Uhr 30 Min. aufgestellt.

2 Uhr 30 Min. bis 3 Uhr 30 Min. nüchtern Secretion	1,0
4 Uhr — Min.	6,0
4 „ 30 „	8,2
5 „ — „	4,3
5 „ 30 „	2,0
6 „ — „	0,4

Mittagstemperatur: 21,7.
Temperatur des Hundes: 39,8, 39,2, 39,5.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 20,9.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 30 Min. Liebigwasser, Eingiessung.

19. 8. 1912. Es besteht sehr starke Rhinitis, der Hund liegt keuchend am Lager.
2 Uhr 15 Min. aufgestellt.

2 Uhr 15 Min. bis 3 Uhr 15 Min. nüchtern Secretion	1,2
3 Uhr 45 Min.	5,9
4 „ 15 „	6,2
4 „ 45 „	5,4
5 „ 15 „	3,4
5 „ 45 „	1,0

Mittagstemperatur: 25,2.
Temperatur des Hundes: 39,1, 39,2, 39,3.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 23,0.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 15 Min. Liebigwasser, der Hund säuft selbst.

20. 8. 1912. Der Hund zeigt starke Flankeneinziehung, er keucht. 2 Uhr 30 Min. aufgestellt.

2 Uhr 30 Min. bis 3 Uhr 30 Min.

nüchtern Secretion	1,9
4 Uhr — Min.	2,8
4 „ 30 „	5,0
5 „ — „	4,3
5 „ 30 „	1,4
6 „ — „	0,1

Mittagstemperatur: 16,8.
Temperatur des Hundes: 39,5, 40,5, 40,4.
Freie HCl: 50,0.
Pepsin: 0,32.
Gesamtsecretion: 13,6.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 30 Min. Liebigwasser, Eingiessung.

21. 8. 1912. Der Hund macht einen schwerkranken Eindruck. Er liegt matt auf seinem Stroh. 2 Uhr aufgestellt.

2—3 Uhr nüchtern Secretion	0,8
3 Uhr 30 Min.	0,1
4 „ — „	0,2
4 „ 30 „	0,4
5 „ — „	0,3
5 „ 30 „	1,0
6 „ — „	1,6
6 „ 30 „	4,4
7 „ — „	5,0
7 „ 30 „	4,1
8 „ — „	5,1
8 „ 30 „	8,3
9 „ — „	4,3
9 „ 30 „	3,2
10 „ — „	1,3
10 „ 30 „	0,2

Mittagstemperatur: 17,4.
Temperatur des Hundes: 40,6, 40,2, 40,3.
Freie HCl: 70,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 39,5.
Dauer: $7^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 500 g Pferdefleisch, der Hund frisst nicht selbst, das Fleisch wird ihm in die Kehle gestopft.

Wiederholt sinkt das Tier während des Versuches zusammen.

22. 8. 1912. Die Rhinitis ist serös-eitrig, das Tier macht noch immer einen schwerkranken Eindruck. 2 Uhr 30 Min. aufgestellt.

2 Uhr 30 Min. bis 3 Uhr 30 Min.

nüchtern Secretion	2,6
4 Uhr — Min.	1,8
4 „ 30 „	4,7
5 „ — „	6,3
5 „ 30 „	3,2
6 „ — „	1,0

Mittagstemperatur: 14,2.
Temperatur des Hundes: 39,7, 39,9, 39,2.
Freie HCl: 60,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 17,0.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 30 Min. Liebigwasser, Eingiessung.

23. 8. 1912. Die Einziehungen in der Flankengegend erscheinen nicht mehr so intensiv zu sein. Der Hund ist noch immer schwer krank. 2 Uhr aufgestellt.

2—3 Uhr nüchtern Secretion	2,7
3 Uhr 30 Min.	2,6
4 „ — „	3,5
4 „ 30 „	5,0
5 „ — „	3,1
5 „ 30 „	0,8

Mittagstemperatur: 15,3,
Temperatur des Hundes: 39,7, 39,4, 39,6.
Freie HCl: 50,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 15,0.
Dauer: $2^1/_2$ Stunden.
Nahrung: 3 Uhr Liebigwasser, Eingiessung.

24. 8. 1912. Der Hund verkriecht sich beim Betreten des Stalles. Die Rhinitis ist serös, dünnflüssig. 3 Uhr aufgestellt.

3—4 Uhr nüchtern Secretion	1,8
4 Uhr 30 Min.	3,7
5 „ — „	5,5
5 „ 30 „	5,8
6 „ — „	3,9
6 „ 30 „	1,3
7 „ — „	0,1

Mittagstemperatur: 14,0.
Temperatur des Hundes: 39,3, 39,1, 39,2.
Freie HCl: 70,0.
Pepsin: 0,06.
Gesamtsecretion: 20,4.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebig, Eingiessung.

25. 8. 1912. Versuchsfreier Tag. Der Hund ist abends entfiebert.

26. 8. 1912. Rhinitis gering, der Hund keucht noch ein wenig, ist aber munterer als vorgestern. 3 Uhr aufgestellt.

3—4 Uhr nüchtern Secretion	0,6
4 Uhr 30 Min.	7,1
5 „ — „	9,2
5 „ 30 „	5,8
6 „ — „	2,6
6 „ 30 „	2,1
7 „ — „	0,2

Mittagstemperatur: 18,9.
Temperatur des Hundes: 38,6, 38,3, 38,5.
Freie HCl: 100,0.
Pepsin: 0,032.
Gesamtsecretion: 27,0.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebigwasser, der Hund säuft nach längerem Bemühen.

27. 8. 1912. Versuchsfreier Tag.

28. 8. 1912. Der Hund ist munter, es besteht noch eine geringe seröse Rhinitis. 2 Uhr 15 Min. aufgestellt.



Zeit	Secretion
2 Uhr 15 Min. bis 3 Uhr 15 Min. nüchtern Secretion	3,1
3 Uhr 45 Min.	9,4
4 „ 15 „	12,6
4 „ 45 „	5,3
5 „ 15 „	3,7
5 „ 45 „	1,3
6 „ 15 „	0,1

Mittagstemperatur: 13,9.
Temperatur des Hundes: 38,5, 38,3, 38,4.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 32,4.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 3 Uhr 15 Min. Liebigwasser, der Hund säuft von selbst.

29.8.12. Hund macht einen vollkommen gesunden Eindruck. 3 Uhr aufgestellt.

Zeit	Secretion
3—4 Uhr nüchtern Secretion	2,8
4 Uhr 30 Min.	9,1
5 „ — „	12,6
5 „ 30 „	6,0
6 „ — „	5,4
6 „ 30 „	1,9
7 „ — „	0,3

Mittagstemperatur: 19,2.
Temperatur des Hundes: 38,2, 38,5, 38,4.
Freie HCl: 110,0.
Pepsin: 0,016.
Gesamtsecretion: 34,3.
Dauer: 3 Stunden.
Nahrung: 4 Uhr Liebigwasser, der Hund säuft von selbst.

Die Versuche wurden hiermit beendet.

Fassen wir nun die Ergebnisse dieses zweiten Versuches zusammen, so sehen wir, dass dieses Tier bei Liebig-Nahrung im fieberfreien Zustand (ebenso wie Hund A) in der ersten Stunde die grösste Magensaftmenge secerniert. Die Curve gewinnt nur durch die an und für sich in der ersten halben Stunde etwas verringerte Secretmenge ein wenig den Schein der Verzögerung. Der Saftfluss ist aber stärker und intensiver als bei Hund A. Die dabei producierten Pepsin- und HCl-Mengen wiesen keine wesentlichen Schwankungen auf.

Aus der grossen Reihe der fieberfreien Versuchstage (20) kann ich folgende mittlere Normalcurve für Liebig feststellen (Curve 7).

Die mittlere Secretionsmenge beträgt 32,4 ccm.

Für 500 g Pferdefleisch verläuft die „Normalcurve", die sich aus den vier fieberfreien Versuchstagen ziehen lässt, folgendermassen (vgl. Cure 9).

Die mittlere Secretmenge beträgt 166,6 ccm, der Gehalt an freier HCl schwankte zwischen 110—130 $^{1}/_{10}$ normal NaOH, der Pepsingehalt dagegen zwischen 0,004 und 0,032.

Im Gegensatz zu diesen Normalcurven gestalteten sich die mittleren Secretionscurven bei den erzielten Höchsttemperaturen (über 40 ^{0}) für Liebig folgendermassen (vgl. Curve 8).

Die mittlere Gesamtsecretion betrug bei Liebig im Fieber 13,6 ccm.

Für 500 g Pferdefleisch sah die Curve 10 unter entsprechenden Bedingungen folgendermassen aus.

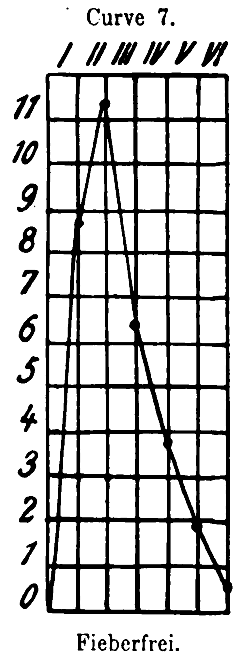
Die mittlere Gesamtsecretion betrug bei 500 g Pferdefleisch im Fieber 40,2 ccm, der HCl-Gehalt sank auf 40 bzw. 70 $^{1}/_{10}$ normal NaOH herab, die Pepsinwerte waren auch hier nicht wesentlich beeinflusst, sie betrugen 0,004—0,06.

Gegensätzlich zu den pathologischen Curven des Hundes A fällt bei diesem Tier auf, dass der Secretionsmodus während des Fiebers scheinbar nicht wesentlich geändert wurde. Die Verringerung der Secretmengen und die Herabsetzung des HCl-Wertes springt aber da wie dort stark ins Auge. Wir fassen die Verschiedenheit des Secretionsmodus als individuellen Factor auf.

Um nun diese individuelle Componente bei der Beurteilung der Beeinflussung der Magensaftsecretion durch Infection auszuschalten, so

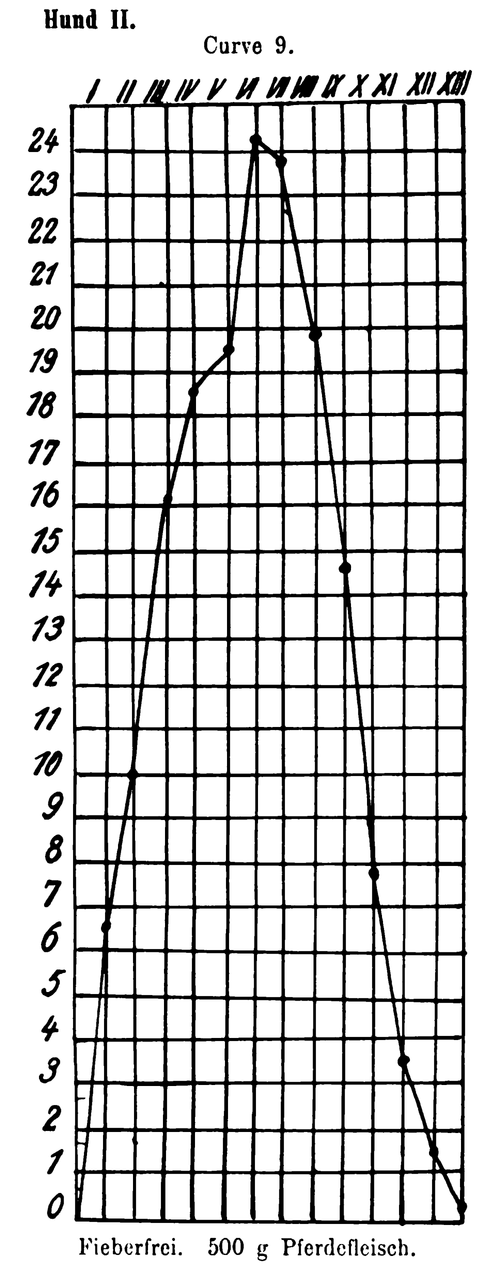
Hund II.

Curve 7.



Fieberfrei.
15:150 Liebigextrakt-Lösung.

Curve 9.

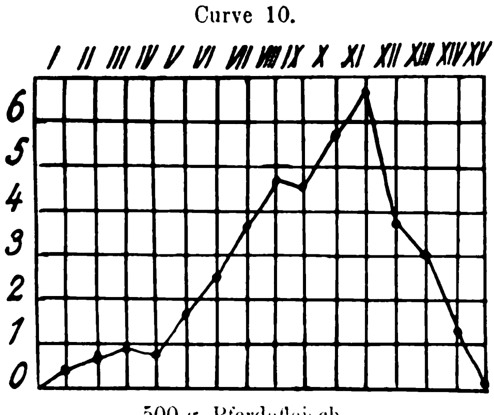


Fieberfrei. 500 g Pferdefleisch.

Curve 8.

15:500 Liebigextrakt-Lösung.

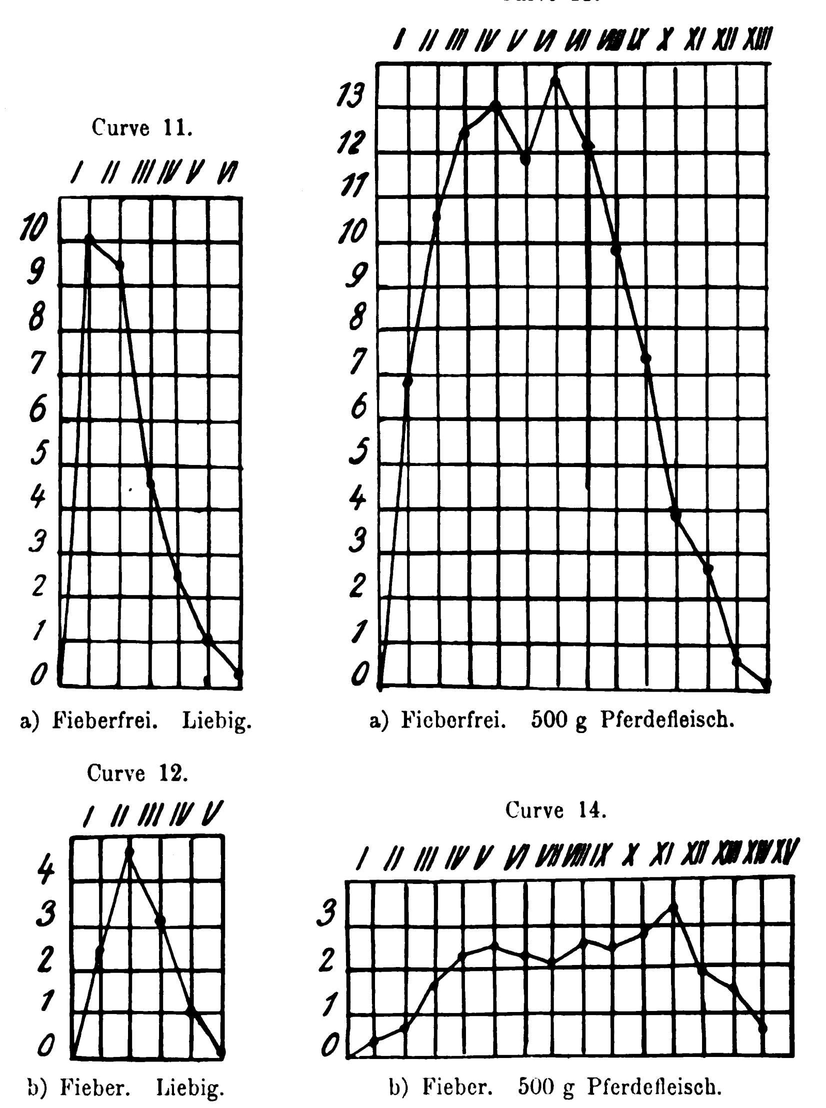
Curve 10.



500 g Pferdefleisch.

sei es mir gestattet, schematische Curven aufzustellen, bei denen sich die Werte aus den mittleren Secretionsmengen beider Tiere gemeinsam ergeben. Durch diese Schemata (vgl. die Curven 11—14) erhalten wir Werte, aus denen wir die Phasen der Secretion beider Tiere zugleich lesen können.

Wir sehen aus diesen Curven, dass der Secretionsverlauf bei der Infection einen eigentümlichen Charakter trägt. Der normale Wert für



a) Fieberfrei. Liebig.

a) Fieberfrei. 500 g Pferdefleisch.

b) Fieber. Liebig.

b) Fieber. 500 g Pferdefleisch.

die erste Stunde der Secretionsperiode übertrifft bei weitem den pathologischen Wert der ersten Stunde. In der zweiten Stunde erhebt sich die pathologische Curve zu einem etwas steileren Gipfel, während die normale Curve schon abfällt. Dieser Abfall dauert in der dritten Stunde fort und die Secretion versiegt schliesslich im Fieber vorzeitig, nachdem sie viel weniger Saft geliefert hat als in der Norm.



Wenn wir nun diese Curven (a und b) miteinander vergleichen, so drängt sich uns die Frage auf, wodurch diese Aenderung des Secretionsverlaufes während des Fiebers bedingt sein kann.

Bevor wir aber zur Beantwortung dieser Frage schreiten, müssen wir uns klar sein, welche Bedingungen bei der Nahrungsaufnahme in Betracht kommen, um die Secretion der Magendrüsen hervorzurufen und zu unterhalten.

Einesteils wird der Saftfluss durch Reizung der Sinnesorgane des Kopfes ausgelöst, andererseits entsteht er durch Reizung der Magendarmschleimhaut durch die Speisen. Bickel bezeichnet den ersten Reiz als „cephalogen", den zweiten als „endogen". Der cephalogene Reiz fördert fast nur die Menge des „psychischen" Magensaftes zutage und vollzieht sich auf reflectorischem Wege. Die Erregung erreicht den Magen auf der Bahn des N. vagus. Ob nun der Vagus direct auf die secernierenden Zellen wirkt, oder ob autonome Centren in der Magenwand eingeschaltet sind, das sei dahingestellt. Von einer Wirkung sympathischer Nerven auf die Secretion ist nichts bekannt.

Was nun den endogenen Reiz anbelangt, so steht man heute auf dem Standpunkt, dass ein directer mechanischer Reiz der Nahrung auf die Drüsen nicht ausgeübt wird. Vielleicht erfolgt er auf dem Blutwege und zwar, wie Gross und Edkins annehmen, üben Hormone, die durch Berührung der Speisen mit der Magenschleimhaut entstehen, (direct) einen Reiz auf die secernierenden Zellen aus.

Die bei meinen Versuchen beobachtete Tatsache der Verminderung der Secretmengen kann bedingt sein sowohl durch eine Schädigung des nervösen Apparates, als durch Functionshemmung des secernierenden Drüsenapparates. Ich glaube mit Recht annehmen zu dürfen, dass beide Systeme in Mitleidenschaft gezogen werden.

Die Störungen des nervösen Apparates durch die Infection können einerseits rein toxisch sein, andererseits kann die Ueberhitzung des Körpers und somit auch des Blutes ebenso hemmend auf das nervöse Secretionscentrum wirken; denn wir wissen, dass erhöhte Blutwärme zumal bei reizbaren Individuen antagonistisch auf die Secretion der Drüsen wirken kann. Es sind nicht die pyrogenen Stoffe, die im Blute kreisen, allein, die das Nervencentrum zum Fieber und die Nerven zur verminderten Secretion reizen, sondern — wie dies aus den Ergebnissen der Versuche, die nur mit Ueberhitzung arbeiteten, hervorgeht — auch die erhöhte Wärme des Blutes, die einen hemmenden Reiz ausübt.

Diese pyrogene bzw. Hitzewirkung kann aber nicht allein schuld sein an der starken Verminderung der Secretionsmengen, während die Verzögerung des Secretionsbeginnes durch diese Momente genügend Stütze findet.

Vielleicht liegt der Grund der verminderten Secretion im veränderten Wasserhaushalt des Körpers; denn wir kennen ja die Abhängigkeit der Drüsenfunction vom H_2O-Gehalt des Körpers. Die Pawlowschen Schüler wiesen bereits auf die Abhängigkeit der Saftmengen von der Menge des Wassers im Körper hin.

Nach den Beobachtungen und Versuchen Naunyns, Leydens, Senators und vieler anderer steht fest, dass der Körper im Fieber



H_2O-reicher wird, dass der Fiebernde Wasser im Körper zurückhält. Die Ausscheidung von H_2O durch die Nieren ist verringert. Durch die grössere H_2O-Verdunstung an der Lungenoberfläche wird aber dieses Plus der im Körper zurückgehaltenen H_2O-Mengen nicht wett gemacht. Das Blut sucht aber seine gleiche Concentration zu wahren, und so geht Hand in Hand mit dieser verringerten H_2O-Ausscheidung eine Verminderung der NaCl-Ausscheidung. Der Körper wird dadurch — mit Rücksicht auf die Tatsache, dass das lebende Gewebe eine quellbare Substanz vorstellt, und dass das Ein- und Austreten von Flüssigkeiten oder löslichen Stoffen nicht durch die Permeabilität einer Membran, sondern durch das Quellungsbestreben der Leibessubstanz bestimmt wird — nicht reicher an secretionsförderndem Lösungswasser, sondern nur reicher an Quellungswasser.

Wir wissen aus Experimenten, dass einer erhöhten H_2O-Zufuhr eine vermehrte Magensecretion entspricht. Man sollte deshalb zunächst bei meinen Versuchen, entsprechend dem erhöhten H_2O- und Cl-Gehalt der Gewebe eine Vermehrung des Magensaftes erwarten. Nun zeigen aber meine Curven, dass die fiebernden Hunde sich gerade entgegengesetzt verhalten. Sie producieren im Fieber weniger Saft. Hier liegt unseres Erachtens nur ein scheinbarer Widerspruch vor. Man darf die in den Experimenten angewandte H_2O-Zufuhr von aussen nicht in Parallele setzen mit der H_2O-Retention, wie sie bei fiebernden Tieren besteht, denn bei diesen ist die vermehrte Anwesenheit von H_2O in den Geweben auf einen pathologischen, durch das Fieber bedingten Zustand zurückzuführen und das Wasser kann nicht als physiologischer Reiz für die Drüsenzelle in Frage kommen, wie es bei zugeführtem H_2O im Experiment des gesunden Tieres geschieht. Die Wasserretention und verminderte Magensaftsecretion in meinen Versuchen sind coordinierte Syndrome des Infectes und nicht in abhängige Beziehung zu einander zu setzen. Dieses retinierte (Quellungs-)Wasser kann nicht als disponibles Material für die Drüsensecretion in betracht kommen. Das schliesst aber nicht aus, dass eine starke H_2O-Zufuhr von aussen ihre physiologische Wirkung, die sie beim normalen Hund zeigt, auch hier entfalten kann. Und in der Tat zeigen die Versuche (I. 24. 7.; II. 22. 7.) nach subcutaner Injection von 300 ccm physiologischer NaCl-Lösung eine abundante Saftsecretion.

Somit kann ich auf Grund meiner Versuche sagen, dass durch acute Infectionen eine Störung der Secretion eintritt. Die Magensaftdrüsen werden in ihrer Function gestört. Die Störung beruht aber keinesfalls auf einer Veränderung in der Zusammensetzung des Drüsensecretes, sondern nur auf einer Verlangsamung der Secretbildung. In dieser verzögerten Secretbildung ist der Grund für die verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit des Magensaftes zu suchen. Darin allein ist, wie wir sehen werden, die scheinbare Veränderung in der chemischen Zusammensetzung des Magensaftes während des Fiebers begründet.

Während der Höchsttemperaturen sehen wir im reinen Magensaft eine auffallende Verminderung des Gehaltes an freier HCl. Diese Schwankungen sind dadurch bedingt, dass wir, wie Pawlow sagt, „bei



unserer Methodik den Saft nicht direct aus den Labdrüsen erhalten; er fliesst ja von ihnen ausgeschieden längs der von alkalischem Schleim bedeckten Magenwandung herab und wird hier unvermeidlich teilweise neutralisiert, d. h. in seiner Acidität vermindert. Es ist nun ein constantes Factum, dass die Acidität des Saftes und die Absonderungsgeschwindigkeit mit einander eng verbunden sind; je stärker die Secretion, desto höher ist die Acidität und umgekehrt".

Die Fermentproduction ist aber resistenter.

Der Anlass zu unseren Versuchen war die bekannte Tatsache, dass die meisten Säuglinge bei acuten Infectionen Magendarmstörungen bzw. Ernährungsstörungen erleiden. Unsere Tierexperimente haben einwandsfrei ergeben, dass die Infection in bestimmter Weise schädigend auf die Magensaftsecretion einwirkt. Es erscheint uns nun nicht zu gewagt, unsere Ergebnisse auf die kindliche Pathologie zu übertragen.

Somit würde also jede acute Infection eine verlangsamte und verringerte Magensaftsecretion im Gefolge haben; und wenn wir dazu noch in Rechnung ziehen, dass normalerweise Milch secretionshemmend auf die Magendrüsen wirkt, so ist es ohne weiteres einleuchtend, dass Infectionen einen besonders deutlichen Einfluss im schädigenden Sinne bei Säuglingen ausüben. Die auf dem geschädigten Secretionsverlauf beruhende Verringerung des Säuregehaltes des Magens kann ausserdem der Anstoss zu einer Aenderung der normalen Verdauung sein. Schliesslich kommt noch die Verringerung des Momentes der antiparasitären Wirkung der HCl dazu; denn die Magen-HCl soll ja auch noch im Duodenum antibacilläre Wirkung entfalten. Statt dessen werden noch die bis dahin durch das saure Medium zurückgehaltenen bakteriellen Elemente der Duodenalschleimhaut aufkeimen; denn der Uebertritt pathogener Keime wird besonders dort möglich sein, wo wenig HCl vorhanden ist und wo viele Stoffe eingeführt werden, welche die HCl binden.

Literatur.

1. Aldelhoff und Mering, Ueber den Einfluss des Nervensystems auf die Functionen des Magens. Verhandl. d. XVII. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1899. S. 322.
2. Ed. Aronsohn, Allgemeine Fieberlehre. Berlin 1906.
3. Ballin, Ueber Magentätigkeit bei dyspeptischen Säuglingen. Inaug.-Diss. Berlin 1899.
4. Benczur, Ueber die Beeinflussung der Magensecretion nach Zuführung von Salzlösungen in den Darm. Münchener med. Wochenschr. 1909. Nr. 19.
5. Best und Cohnheim, Ueber die Verweildauer von Flüssigkeit im Magen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1910. Bd. 69.
6. Dieselben, Ueber Bewegungsreflexe des Magendarmkanals. Ebenda.
7. A. Bickel, Magen und Magensaft. Oppenheimer, Handbuch der Biochemie. Jena 1910. Bd. 3.
8. Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über Magensaftsecretion beim Menschen. Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 33.
9. Derselbe, Experimente und klinische Untersuchungen zur normalen und pathologischen Physiologie der Saftbildung im Magen und der Therapie seiner Secretionsstörungen. Arb. a. d. pathol. Inst. Berlin 1906.



10. A. Bickel, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Affecten auf die Magensaftsecretion. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 46.
11. Derselbe, Ueber die Entwicklung der pathologischen Physiologie und ihre Stellung zur klinischen Medicin. Stuttgart 1904.
12. F. Blumenthal, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. 1903. Bd. 1.
13. Boas, Magenkrankheiten. Berlin 1901.
14. H. Bogen, Experimentelle Untersuchungen über psychische und associative Magensaftsecretion beim Menschen. Pflügers Arch. Bd. 117.
15. Borodenko, Untersuchungen über den nervösen Regulationsmechanismus der Magensaftsecretion. Bickels internationale Beiträge. 1909. Bd. 1.
16. O. Cohnheim und Soetbeer, Die Magensaftsecretion des Neugeborenen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1903.
17. Cohnheim, Die Physiologie der Verdauung und Ernährung. Berlin 1908.
18. Cohnheim und Dreifuss, Zur Physiologie und Pathologie der Magenverdauung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1909. Bd. 63.
19. Cohnheim und Marchand, Zur Pathologie der Magensaftsecretion. Ebenda.
20. Czerny-Keller, Des Kindes Ernährung, Ernährungtstörung und Therapie. Handb. f. Aerzte. Leipzig-Wien.
21. Driest, Untersuchungen über HCl-Gehalt des Mageninhaltes. Inaug.-Diss. Greifswald 1902.
22. Ehrmann und Lederer, Ueber die Wirkung des HCl. auf die Fermentsecretion des Magens und der Bauchspeicheldrüse. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 31.
23. Ellenberger, Zum Mechanismus der Magenverdauung. Pflügers Arch. 1906. Bd. 114. S. 93.
24. W. Engels, Die Bedeutung der Gewebe als Wasserdepots. Arch. f. exper. Path. Bd. 51.
25. Escherich, Ueber die Darmbakterien des Säuglings usw. Stuttgart 1886.
26. H. Finkelstein, Zur Aetiologie der Ernährungsstörungen im Säuglingsalter. Vortrag in d. deutsch. Ges. f. Kinderheilk. Stuttgart 1906. — Naturforschervers. Wiesbaden 1907.
27. Derselbe, Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Berlin 1905.
28. Derselbe, Sepsis im frühen Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 1900. Bd. 51.
29. D. Finkler, Ueber das Fieber. Bonn 1882.
30. W. Freund, Pathologie des Stoffwechsels. Pfaundler und Schlossmann, Handb. 1906.
31. E. Fuld und L. A. Levison, Die Pepsinbestimmung mittels der Edestinprobe. Biochem. Zeitschr. 1907. Nr. 5 u. 6.
32. J. Glas, Die Wasserretention im Fieber.
33. L. A. Gluzinski (Wolfram), Ueber das Verhalten des Magensaftes in fieberhaften Krankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 42. H. 5.
34. Gmelin, Zur Magensaftsecretion neugeborener Hunde. Pflügers Arch. 1905. Bd. 103. S. 618.
35. Hamburger, Ueber die Wirkung des Magensaftes auf pathogene Bakterien. Centralbl. f. klin. Med. 1890. Nr. 24. S. 4251.
36. Hamburger und Sperk, Untersuchungen über die Magenverdauung bei neugeborenen Brustkindern. Jahrb. f. Kinderheilk. 1905. Bd. 12. S. 495.
37. Hauber, Studien über die Bedingungen des Fiebers. München 1870.
38. Hans Herz, Die Störungen des Verdauungsapparates als Ursache und Folge anderer Erkrankungen. Berlin 1898.
39. Max Herz, Untersuchungen über Wärme und Fieber. Wien-Leipzig 1893.
40. O. Heubner, Lehrbuch der Kinderheilkunde. Leipzig 1906.
41. v. Hoesslin, Experimentelle Beiträge zur Frage der Ernährung fiebernder Kranker. Virchows Arch. Bd. 89.



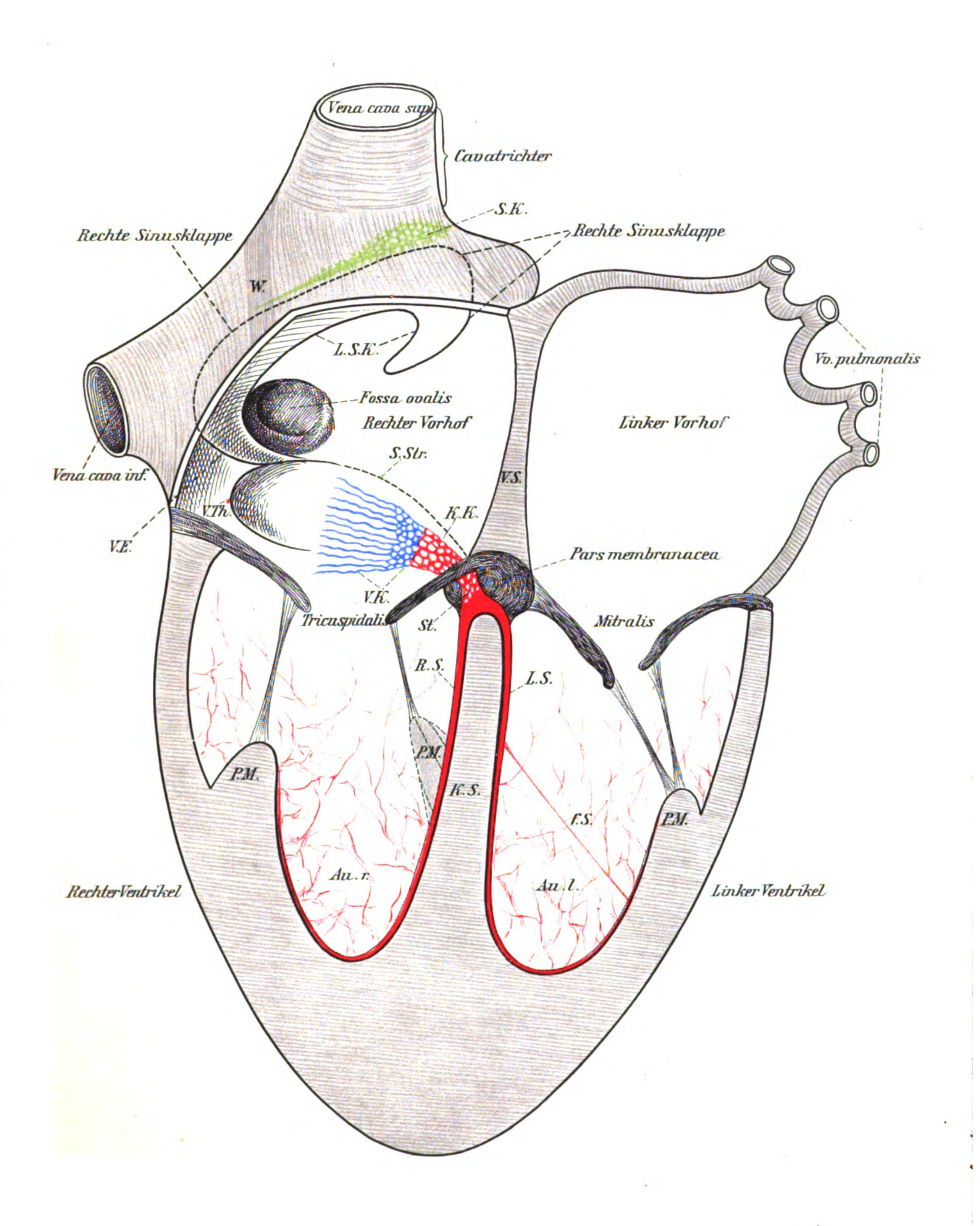
42. A. Kahn, Die Magenverdauung im Chlorhunger. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1886.
43. Kathe, Einfluss der Hitze auf die Sterblichkeit der Säuglinge. Braunschweig 1911.
44. P. Khigine, Activité sécrétoire de l'estomac du chien. Arch. des sciences biol. Vol. 3.
45. Ludolf Krehl, Pathologische Physiologie. Leipzig 1906.
46. Kudo, Ueber die Beziehungen zwischen der Menge des Magensaftes und des Pepsingehaltes. Biochem. Zeitschr. Bd. 16.
47. Langstein-Meyer, Physiologie und Ernährung des Säuglings. Berlin.
48. Leyden, Untersuchungen über das Fieber. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 5.
49. Liebermeister, Pathologie des Fiebers. 1875.
50. Liepmann und Lindemann, Sommerklima und Wohnung und ihre Beziehungen zur Säuglingssterblichkeit. Jena 1911.
51. Litten, Ueber die Einwirkung erhöhter Temperaturen auf den Organismus. Virchows Arch. 1877. Bd. 70.
52. A. Loewy und F. J. Richter, Ueber die Heilkraft des Fiebers. Virch. Arch. 1896.
53. Loewit, Die Lehre vom Fieber. Jena 1897.
54. London und Golenberg, Die Neutralisierungsgesetze der Verdauungssafte. Zeitschrift f. physiol. Chemie. Bd. 65.
55. London und Sagelmann, Zur Lehre über die Magensaftsecretion. Ebenda.
56. Luciani, Das Hungern. Uebersetzt von O. Fränkel. Hamburg-Leipzig 1890.
57. Martins und Luettke, Die Magensäure des Menschen. Stuttgart 1892.
58. H. Meier, Ueber die Magensaftsecretion beim Affen. Med. Klinik 1906.
59. A. H. Meyer, Zur Kenntnis der Magensaftsecretion der Säuglinge. Arch. f. Kinderheilk. 1903. Bd. 35. S. 79.
60. Ludwig F. Meyer, Infection und Verdauung. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 17.
61. Molenár, Zur Analyse des Erregungs- und Hemmungsmechanismus der Magendrüsen. Deutsche med. Wochenschr. 1909.
62. Naunyn, Beiträge zur Fieberlehre. Reicherts und du Bois Arch. 1870.
63. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893.
64. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Deutsch von Dr. Walther. Wiesbaden 1898. Verlag Bergmann.
65. Derselbe, Das Experiment als zeitgemässe und einheitliche Methode medizinischer Forschungen. Wiesbaden 1900.
66. Pawlow und Schumow-Limanowski, Die Innervation der Magendrüsen beim Hunde. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1895.
67. M. Pewsner, Zur Frage der Schleimabsonderung im Magen. Berliner klin. Wochenschr. 1907. H. 2 u. 3.
68. L. Pincussohn, Ueber eine neue Magenflasche. Centralbl. f. Physiol. 1905.
69. Poensgen, Die motorischen Verrichtungen des menschlichen Magens. Strassburg 1882.
70. Prausnitz, Physiologische und sozial-hygienische Studien über Säuglingsernährung und Säuglingssterblichkeit. München 1902.
71. A. Rabe, Die modernen Fiebertheorien. Berlin 1894.
72. F. Riegel, Die Erkrankungen des Magens. Wien 1896.
73. H. Roeder, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung thermischer Einflüsse auf die verdauende Kraft des Magen- und Pankreassaftes. Bioch. Zeitschr. Bd. 24. H. 6.
74. Rosenstern, Untersuchungen über die Pepsinsecretion des gesunden und kranken Säuglings. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 11.
75. H. Rozenblat, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des NaCl und doppelkohlensauren Natron auf die Magensaftsecretion. Inaug.-Diss. Berlin 1907.



76. Salge, Ernährung und Infection. Vortrag in d. Deutschen Gesellsch. f. Kinderheilkunde in Meran 1905. Wiesbaden 1906.
77. Salle, Ueber den Einfluss hoher Sonnentemperaturen auf die Function des Magens. Verhandl. d. 28. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1911.
78. Schelble, Bakteriologische und pathologisch-anatomische Studien bei Ernährungsstörungen der Säuglinge. Leipzig 1910.
79. Scheunert, Zum Mechanismus der Magenverdauung. Pflügers Arch. 1906. Bd. 114. S. 64.
80. Schiff, Zur Frage der mechanischen Erregbarkeit der Magensaftsecretion. Zeitschr. f. klin. Med. 1907. Bd. 61. S. 220.
81. A. Schüle, Untersuchungen über die Secretion und Motilität des normalen Magens. Ebenda. H. 28 u. 29.
82. J. Schütz, Ueber die Bedeutung der HCl für die Verdauung der Säuglinge. Wiener med. Wochenschr. 1906. Nr. 41 u. 42.
83. Senator, Untersuchungen über den fieberhaften Process und seine Behandlung. Berlin 1873.
84. Sittler, Die wichtigsten Bakterientypen der Darmflora beim Säugling. Würzburg 1909.
85. Sommerfeld, Beitrag zur chemischen Zusammensetzung des menschlichen (kindlichen) Magensaftes. Biochem. Zeitschr. 1908. H. 4.
86. J. H. Spiegelberg, Influenza. Pfaundler und Schlossmann. Handb. d. Kinderheilkunde. Leipzig 1906.
87. Strasburger, Ueber unsere Ergebnisse der Physiologie, experimentelle Pathologie und Therapie des Magens. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 7.
88. A. Strümpell, Einige Bemerkungen über das Wesen und die Diagnose der sogenannten nervösen Dyspepsie. Arch. f. klin. Med. Bd. 73.
89. Tobler, Ueber die Verdauung der Milch im Magen. Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde. Berlin 1908.
90. Tobler und Bogen, Ueber die Dauer der Magenverdauung der Milch und ihre Beeinflussung durch verschiedene Factoren. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1908. Bd. 7. S. 12.
91. Uffelmann, Die Diät in den acut fieberhaften Erkrankungen. 1877.
92. Uffenheimer, Physiologie des Magendarmkanals beim Säugling und älteren Kinde. Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1908. Bd. 2. S. 271.
93. Ughetti, Das Fieber. Jena 1895.
94. A. Wassermann, Wesen der Infection. Kolle-Wassermann. Handb. d. pathog. Mikroorganismen. Jena 1903.
95. G. Wilenko, Ueber den Einfluss intravenöser Injectionen von concentrierten NaCl-Lösungen usw. Bickels int. Beitr. 1911. Bd. 2.
96. J. Wohlgemuth, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des NaCl auf den Chlorgehalt des Magensaftes. Arb. a. d. pathol. Inst. Berlin 1906.
97. J. Wohlgemuth und H. Roeder, Ueber das Verhältnis von Lab und Pepsin im Magen des Kindes. Biochem. Zeitschr. Bd. 2.
98. Wohlmann, Ueber die Salzsäurereproduction des Säuglingsmagens in gesundem und krankem Zustande. Jahrb. f. Kinderheilk. 1891. Bd. 32. S. 297.
99. Zweig, Die physiologische Bedeutung des Schleimes. Arch. f. Verdauungskrankh. 1906. Bd. 12. S. 364.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.





L. J. Thomas Lith. Inst. Berlin.

VIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau
(Director: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Pohl).

Wirkung von Extracten endocriner Drüsen auf die Kopfgefässe.

Von

L. Fraenkel.

(Hierzu Tafeln II und III.)

I.

Störungen der inneren Secretion gehen sehr häufig mit vasomotorischen Phänomenen, besonders des Kopfgebietes, einher. Von drei der wichtigsten endocrinen Drüsen, der Nebenniere, Schild- und Keimdrüse, ist anzunehmen, dass sie nahe Beziehungen gerade zum Kopfteil des Sympathicus besitzen. Die nach Wegnahme der Keimdrüsen oder in der Klimax auftretenden Ausfallserscheinungen bestehen im wesentlichen in Gesichtshyperämie, Kopfschmerzen, Klopfen in den Schläfen, Schweissausbrüchen am Kopf. Die Ueberzeugung bricht sich immer mehr Bahn, dass nicht durch das Minus von Ovarialhormon, sondern durch ein Ueberwiegen der Nebennierenfunction diese Symptome bewirkt werden. Die Correlation von Eierstöcken und Nebennieren ist ausgiebig erforscht; unter anderem hat Schenk (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 64) in Pohls früherem Institut in Prag auf die Vergrösserung der Nebennieren nach Castration aufmerksam gemacht. Bekannt ist die ganz besondere Beziehung von Nebennierenmark und sympathischem System. Auch von der Basedowschen Thyreose wissen wir, dass sie unter besonders hervorstechenden Erscheinungen an den Kopfgefässen verläuft, die denen des Keimdrüsenausfalls ähnlich sind. Daraus ergibt sich die Fragestellung, ob die Hormone eine elective Affinität zum Kopfteil des Sympathicus haben; da wir die reinen Hormone selbst nicht zur Verfügung haben, entsteht die weitere Frage, wie sich die Blutcirculation unter dem Einfluss endocriner Extracte verhält. Die klinische Erfahrung lehrt, dass die ovariellen Ausfallserscheinungen durch Präparate aus Eierstock und besonders gelbem Körper erfolgreich bekämpft werden können, nachdem ich in zahlreichen Arbeiten (Arch. f. Gyn. Bd. 68, 91 usw.) gezeigt habe, dass die innere Secretion des Eierstocks im wesentlichen an das Corpus luteum gebunden ist.

Die von Hürthle (Pflügers Arch., Bd. 44) zum Studium der Innervation der Hirngefässe angegebene Methode erschien für unsere Fragestellung am geeignetsten: die durchschnittene Carotis spritzt aus beiden Stümpfen; ein central eingesetztes Manometer registriert den allgemeinen Blutdruck; der periphere Stumpf erhält einerseits Blut aus der Carotis der anderen Seite, andererseits das aus den beiden Vertebrales mittels des an der Hirnbasis gelegenen Circulus arteriosus Willisii stammende Blut rückläufig zugeführt; jedoch ist der periphere Blutdruck infolge der mannigfachen Gabelung dieser kleinen Arterien und der Grösse der Wegstrecke viel geringer, und gibt etwa den-



jenigen des Schädelinnern und der Arteriolen der Gesichtshaut wieder. Lässt man nun beide Manometer den Blutdruck auf die Mareysche Trommel gleichzeitig und genau senkrecht übereinander aufschreiben, so bekommt man zwei Curven. Man zieht eine Senkrechte auf die beiden parallel laufenden Abscissen und misst die beiden Druckhöhen in Millimetern; die der centralen Carotis (c) ist natürlich viel grösser als der peripheren (p). Der Quotient p/c ist demnach ein echter Bruch und gibt das Verhältnis der beiden Druckhöhen wieder.

Wiechowski (Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 48 u. 52) hat ebenfalls im Institut von Pohl diese Methode zur Erprobung pharmako-dynamischer Wirkungen auf die Hirngefässe benutzt und musste dazu alle Aeste der Carotis unterbinden, die den extracerebralen Teil des Kopfes speisen. Dies erübrigte sich in unseren Versuchen, weil uns nicht daran lag, die Wirkung der Drüsenextracte allein auf die Hirn-, sondern auf die gesamten Kopfgefässe zu ermitteln, denn die klinischen Zeichen deuten ja nicht nur auf die Beeinflussung der Hirngefässe durch die Blutdrüsen hin.

Der Quotient p/c ist bei jedem Tier, auch der gleichen Art, verschieden, bleibt aber während kürzerer Perioden innerhalb des einzelnen Versuches im wesentlichen constant. Die Möglichkeit kleiner Schwankungen durch Fehlerquellen ist in der grundlegenden Arbeit Hürthles und den beiden von Wiechowski sorgfältig erforscht und bis zur Höhe von 0,03 angenommen. Bei unseren Versuchen kommt es nur auf ganz grosse Differenzen an, so dass wir auch eine grössere Zahl (0,05) als gleichgültig annehmen können. Ueber diesen Wert hinausgehende erhebliche Schwankungen des Quotienten p/c gestatten den Schluss, dass bei Annäherung dieses echten Bruches an 1 eine Constriction, bei Verkleinerung desselben eine Dilatation der Kopfgefässe vorliegt.

Um festzustellen, ob diese Annahme de facto zutrifft, haben wir geprüft, wie weit anerkannte, die Kopfgefässe electiv beeinflussende Momente durch unsere Methode zum Ausdruck kommen und führen zunächst die Reizung des Kopfteiles des Sympathicus selbst an, deren constrictorische Wirkung auch für den Aussenkopf durch Claude Bernard am Kaninchenohr bewiesen worden ist.

Versuch I am 18. 12. 1912.

Kleine Hündin mit 0,6 Chloral subcutan narkotisiert. Manometer in das zu- und abführende durchschnittene Ende der Carotis communis dextra; Sympathicus und Vagus rechts durchschnitten.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
5 Uhr 30 Min.	11	16,1	0,68	
Faradische Reizung des centralen Endes des durchschnittenen Halsteiles des Sympathicus, Rollenabstand 15 cm				
10 Sec. später	10	10,3	0,97	+ **0,29**

Versuch V am 6. 1. 1913.

Weibliches Kaninchen von 2700 g. Beide Stümpfe der durchschnittenen Carotis sinistra werden mit gleichen Quecksilber-Manometern armiert.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
6 Uhr 20 Min.	1,3	4,2	0,31	
Sympathicus-Reizung bei Rollenabstand von 15 cm				
12 Sec. später	2,5	4,3	0,58	+ **0,27**



Durch elective Constriction der Hirngefässe hat der Quotient bei zwei verschiedenen Tieren (Kaninchen und Hund) um ein ziemlich erhebliches, aber nahezu übereinstimmendes Quantum zugenommen. Einen dritten Versuch mit ähnlichem Resultat gibt die Curve 1 (Taf. II) wieder.

Die Gegenprobe wurde mit chemisch wohl definierten Substanzen gemacht, deren electiv kopfgefässerweiternde Wirkung bekannt ist:

Versuch I (siehe oben) am 18. 12. 1912.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
5 Uhr 40 Min.	10,5	14,7	0,715	
Amylnitrit-Einatmung				
	4	12,7	0,315	— **0,40**
5 Uhr 50 Min.	6,5	11,1	0,58	
Chloroform-Einatmung				
	8,0	19,7	0,40	— **0,18**

Wir sehen also, dass die durch Amylnitrit und Chloroform bewirkte elective Erweiterung der Kopfgefässe auch mittels unserer Methode zu einem zahlenmässigen Ausdruck in einem Umfang kommt, die jenseits aller Zufallsmöglichkeiten liegt.

Wir haben dann noch weiter erprobt, ob centrale, d. h. das Herz allein treffende Störungen proportional gehende Schwankungen beider Manometer ohne Veränderungen des Verhältniswertes von p und c ergeben.

Versuch IX am 20. 1. 1913.

Weibliches Kaninchen von 2800 g. 2 Manometer in die linke Carotis, Präparation der rechten Vena femoralis.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
6 Uhr 7 Min.	1,8	3,85	0,46	
10 ccm Blut aus der Vena femoralis entnommen				
6 Uhr 8 Min.	1,25	2,8	0,44	— **0,02**
6 Uhr 12 Min.	1,3	3,3	0,395	
5 ccm Blut entnommen in 59 Sec.				
6 Uhr 13 Min.	1,1	2,7	0,407	+ **0,01**
6 Uhr 15 Min.	1,1	2,65	0,41	
5 ccm Blut entnommen in 1 Min. 6 Sec.				
6 Uhr 17 Min.	1,0	2,5	0,40	— **0,01**
6 Uhr 18 Min.	0,9	2,4	0,375	
5 ccm Blut entnommen in 1 Min. 10 Sec.				
	0,7	2,1	0,33	— **0,04**
6 Uhr 25 Min.	0,6	1,8	0,33	
Intravenöse Infusion von 28 ccm physiologischer Kochsalzlösung				
6 Uhr 26 Min.	1,5	3,9	0,38	+ **0,05**



Versuch VIII am 23. 1. 1913.

Weibliches Kaninchen von 3200 g. Castriert. Quecksilber-Doppelmanometer in die linke Carotis. Temperatur 38,1. Das Tier wird dauernd warm gehalten.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
4 Uhr 22 Min.	1,8	3,0	0,60	
	Entnahme von 10 ccm Blut			
	2,2	3,15	0,58	— **0,02**
4 Uhr 35 Min.	2,15	3,4	0,63	
	Entnahme von 10 ccm Blut			
	1,4	2,35	0,59	— **0,04**
	1,9	3,1	0,61	
	Dosis von 10 ccm			
	1,0	1,7	0,58	— **0,03**
4 Uhr 44 Min.	2,2	3,4	0,64	
	Entnahme von 10 ccm Blut			
	1,4	2,1	0,66	— **0,02**

Diese Versuche zeigen, dass selbst Blutentnahme von 40 ccm, eine für das Kaninchen sehr grosse Menge, mit deutlichem centralen Druckabfall keine über die Fehlergrenze hinausgehende Quotientenschwankung, andererseits Hinzufügung von isotonischer Kochsalzlösung conformes Ansteigen des Druckes auf das Doppelte mit wiederum nur belangloser Quotientenschwankung ergibt.

Eine einzige Tatsache hat uns in bezug auf die Zulässigkeit der Methodik anfangs irre gemacht: Hat man auf einer Seite beide Manometer (p und c) eingebunden, den Druck verzeichnet, und comprimiert nun temporär die Carotis, so fällt das periphere Manometer, was rechnerisch eine Dilatation bedeuten würde, die gewiss nicht vorhanden ist. Worauf ist dies zurückzuführen? Wohl auf zwei Momente; wird durch Ausschaltung beider Carotiden der Aussenkopf momentan anämisiert (das Gehirn bleibt durch die Vertebrales gespeist), so sinkt der Druck, weil die entsprechende Füllung der Capillaren nur durch Anastomosen der inneren Schädelhöhle mit den Schädelweichteilen, nämlich zwischen den Cervicalgefässen und den Zweigen der Occipitales bewirkt wird. Ausserdem könnte man daran denken, dass mit Schliessung der zweiten Carotis der Abfluss des Capillarblutes in das Venengebiet der zweiten, nicht eingebundenen Seite äusserst erleichert ist, und daher auf das p-Manometer nicht mehr der Druck des Circulus Willisii und der gesamte Seitendruck der äusseren Schädelgefässe lastet, sondern letzterer dadurch erniedrigt wird, dass der venöse Druck in der anderen Gesichtshälfte herabgedrückt, der Abfluss nach dieser Seite also erleichtert wird. Dass z. B. die linke Gesichtshälfte tatsächlich von der rechten Carotis Blut erhält (und umgekehrt), haben wir durch folgende Versuchsanordnung festgestellt: links Einführung beider Manometer, rechts Ligatur der Vena jugularis, Einführung einer Canüle in die linke Vena jugularis und Unterbindung der rechten Carotis interna. Diese letztere ist wichtig, weil sonst rückläufig Blut aus ihr in die Vena jugularis kommen könnte. Injiciert man nun einen Farbstoff in die rechte Carotis communis, so färbt sich die linke Gesichtshälfte, und es strömt alsbald Farbflüssigkeit links aus der Canüle der Vene heraus. Die obige Deutung, dass also die rechte Carotis auch die linke Gesichtshälfte mit-

versorgen kann, ist hierdurch bewiesen. Dieser Fall aber, der der extremen Schädigung einer Gesichtshälfte durch ein chemisches Agens wie durch obigen mechanischen Eingriff der temporären Compression einer Carotis, ist praktisch nie gegeben, da ein Gift niemals halbseitig wirken kann.

Fassen wir nach Erklärung dieses Phänomens zusammen, so ergibt sich, dass das Hürthlesche Verfahren bei centralen Kreislaufstörungen keine Ausschläge im Kopfgebiet ergibt, die eine elective Wirkung vortäuschen. Wenn somit bei unbekannten Substanzen Ausschläge eintreten, so sind wir berechtigt, sie im Sinne einer vasomotorischen Einwirkung auf den Kopf zu deuten. Wir heben aber unter Beziehung auf die Diskussion zwischen B. Loewy und W. Wiechowski (siehe Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 50 u. 52, S. 389) hervor, dass unsere Zahlen nicht absolute Gefässweitenwerte, sondern nur Widerstandsschwankungen bedeuten, Zunahme des Quotienten ist sichere Widerstandserhöhung, d. h. Vasoconstriction im Kopfgebiet, Kleinerwerden des Quotienten heisst Widerstandsabnahme, also elective Vasodilatation. Um zur möglichsten Selbstkritik, Ausschaltung aller Täuschungen und Zufälligkeiten zu kommen, habe ich aus den Protokollen nur diejenigen als wirklich unangreifbar herausgenommen, bei welchen der Ausschlag von p und c erstens ungleichsinnig verlief und zweitens etwas länger anhielt.

II.

Es wurden an 42 Tieren eine grosse Anzahl von endocrinen Drüsenpräparaten durchprobiert, meistens an Kaninchen, einige wenige Male an Hund und Katze. Durch Gravidität oder Castration waren die Versuchsresultate wenig beeinflusst. Der Modus der Injection war der intravenöse; anfangs wurde hierzu die Vena jugularis verwendet, später die femoralis, um in möglichster Entfernung von den Gehirngefässen das Agens zu applicieren. Es handelte sich um Präparate, die ich mir teils selbst zubereitete, teils von Apotheken und Fabriken beschaffte. Eine ausserordentliche Förderung und Erweiterung erfuhren unsere Versuche dadurch, dass dem hiesigen pharmakologischen Institute von seiten der chemischen Fabrik Hoffmann-La Roche eine ganze Reihe von „Glandolen“ zur Verfügung gestellt wurden, wässrige Extracte, die aus den betreffenden Blutdrüsen nach Enteiweissung gewonnen werden.

Dass die Versuche nicht so gleichmässig ausfielen wie in den Vorversuchen mit chemisch oder pharmakodynamisch genau bekannten Agentien, ist bei der bekannten schwankenden Zusammensetzung der Extracte, Leistung bzw. Functionsphase der verwendeten, innerlich secernierenden Drüsen verständlich; ich führe also hier in der kurzen Mitteilung nur diejenigen Protokolle an, welche den oben genannten scharfen Bedingungen genügen.

Versuch V am 6. 1. 1913.

Weibliches Kaninchen von 2700 g; beide Stümpfe der durchschnittenen Carotis sind mit gleichen Quecksilbermanometern armiert.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
5 Uhr 55 Min.	1,5	4,5	0,33	
2 ccm Luteoglandol (wässriges, enteiweisstes Extract aus dem Corpus luteum) intravenös				
20 Sek. später	1,1	4,5	0,24	— 0,09



Versuch XIX am 7. 3. 1913.

Weibliches Kaninchen 2960 g.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
5 Uhr 7 Min.	1,5	5,4	0,27	
2 ccm Luteoglandol intravenös				
	1,15	5,6	0,20	— **0,07**

Versuch XX am 12. 3. 1913.

Weibliches Kaninchen von 2550 g.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
5 Uhr 15 Min.	1,65	5,05	0,33	
2 ccm Luteoglandol in die Vena femoralis				
5 Uhr 16 Min.	0,95	5,25	0,18	— **0,15**

Weitere gleichsinnig ausgefallene Versuche mit Luteoglandol geben die Curven 2 und 3 (Taf. II) wieder.

Versuch XXI am 14. 3. 1913.

Vor vielen Monaten castriertes weibliches Kaninchen.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
5 Uhr 3 Min.	2,95	5,5	0,54	
1½ ccm Kochsalzextract aus dem Corpus luteum der Kuh 1:1 in die Vena femoralis				
5 Uhr 4 Min.	2,7	6,0	0,45	— **0,09**

Versuch XXV am 29. 3. 1913.

Ausgewachsenes weibliches Kaninchen von 2500 g, in der Jugend castriert.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
3 Uhr 26 Min.	2,4	5,4	0,44	
4 ccm Kochsalzextract aus dem Corpus luteum der Kuh 1:1 intravenös				
3 Uhr 28 Min.	2,7	5,3	0,51	+ **0,07**

Versuch XXIII am 20. 3. 1913.

Vor 4 Monaten castriertes Kaninchen von 3600 g.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
5 Uhr 26 Min.	1,45	4,9	0,29	
2 ccm Ovoglandol (Extract aus den Rindsovarien) intravenös				
5 Uhr 27 Min. 38 Sek.	2,1	4,9	0,43	+ **0,14**

Versuch XXII am 18. 3. 1913.

Hund von 4 kg, curarisiert, tracheotomiert.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
5 Uhr 17 Min.	5,0	6,7	0,74	
2 ccm Pituglandol in die Vena femoralis				
5 Uhr 20 Min. 10 Sec.	6,0	6,7	0,89	+ **0,15**

Versuch XXVI am 10. 4. 1913.

Weibliches Kaninchen von 2700 g.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
4 Uhr 43 Min.	1,85	5,6	0,33	
1 ccm 4fach starkes Pituglandol in die Vena femoralis				
11 Sec. später	2,35	2,7	0,87	+ **0,54**

Einen ähnlichen, sehr starken Ausschlag gibt die Curve 4 (Taf. II) wieder.



Versuch XXVIII am 21. 4. 1913.

Weibliches Kaninchen von 2250 g.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
4 Uhr 22 Min.	1,6	5,1	0,31	
1 ccm Epiglandol (Extract der Glandula pinealis) in die Vena femoralis				
4 Uhr 25 Min.	1,5	5,65	0,26	**— 0,05**

Die Curve 5 (Taf. II) gibt einen auf den ersten Blick deutlichen enorm dilatierenden Einfluss des Epiglandols auf die Kopfgefässe wieder, der den ebenfalls vorhandenen depressorischen Effect auf den allgemeinen Arteriendruck erheblich überwiegt.

Versuch XXXIII am 7. 5. 1913.

Männliches Kaninchen von 2100 g.

Zeit	p	c	p/c	Resultat
5 Uhr 49 Min.	2,8	4,75	0,59	
1 ccm Paraglandol in die Vena femoralis (Extract aus der Parathyreoidea)				
5 Uhr 49 Min. 30 Sec.	2,7	5,15	0,52	**— 0,07**

Bei den übrigen Versuchen handelt es sich entweder nicht um Divergenz der Ausschläge zwischen p und c, oder nicht um Erstlingsversuche an dem betreffenden Tier. Die Resultate sind daher nicht so einwandsfrei wie die soeben berichteten. In der nun folgenden Tabelle sind die bei den Versuchen erhaltenen Quotientenschwankungen p/c angegeben. Ein Teil der Tiere, an denen die Versuche gemacht wurden, war gesund, einige castriert, alle weiblich.

Adrenalin	+ 0,56	+ 0,62	+ 0,15						
Hypophyse Hinterlappen	+ 0,27	+ 0,12 gravid	+ 0,33	+ 0,22	+ 0,25 castriert				
Hypophyse Mittellappen	+ 0,39 gravid	+ 0,44	+ 0,11	+ 0,29 castriert					
Hypophyse Vorderlappen	− 0,10	+ 0,10	+ 0,21						
Hypophysin	+ 0,24	+ 0,16	+ 0,26 gravid	+ 0,35 gravid	+ 0,38				
Pituglandol	+ 0,38	+ 0,26	+ 0,51	+ 0,35 castriert	+ 0,27 subcutan	+ 0,15 subcutan			
Epiglandol	− 0,28	0,39	− 0,14	− 0,22	− 0,32	0,15	− 0,10	− 0,12	
Pancreatoglandol	− 0,17	—*)	—						
Thymoglandol	—								
Thyreoglandol	—	—	—	—	—	—			
Paraglandol	− 0,30	—							
Ovarium	− 0,26	— gravid	—	—	— castriert				
Ovoglandol	− 0,12	—	— castriert	—	—	− 0,14	—	—	+ 0,12 castriert
Oophorin	—								
Corpus luteum	− 0,16	+ 0,18	− 0,1	− 0,1					
Luteoglandol	− 0,12	0,13	− 0,12 gravid	0,20	− 0,12	− 0,11	− 0,15	− 0,39 castriert	0,13

*) — bedeutet Versuche mit minimalen Ausschlägen nach der Plus- oder Minusseite innerhalb der Fehlergrenze.

III.

Die vorstehenden Experimente, obwohl in grosser Zahl und Sorgfalt angestellt, sollen bei der Schwierigkeit der Materie doch nur als orientierende Vorversuche betrachtet werden. Es ergibt sich jedoch schon jetzt, dass eine Anzahl Drüsen keine, geringe oder divergente Ausschläge in bezug auf die Kopfarterien gaben, z. B. der ganze Eierstock, das Pankreas, die Thymus, die Thyreoidea, die Epithelkörperchen. Das Corpus luteum, mit Kochsalz, Salzsäure, Alkohol, Pepsin oder Trypsin extrahiert, ergab gleichfalls keine constanten Wirkungen, wohl aber das von Hoffmann-La Roche bereitete Luteoglandol regelmässige Kopfgefässerweiterung. Dasselbe in vielleicht noch stärkerem Grade gilt von dem aus der Zirbeldrüse bereiteten Epiglandol. Ganz grosse elective Wirkungen im Sinne der Kopfgefässcontraction haben regelmässig die Hypophyse und die Nebennieren. Für das Adrenalin hatte bereits Wiechowski (l. c.) den gleichen Einfluss auf die Hirngefässe allein bewiesen. Unsere Versuche zeigen, dass dieser Einfluss sich auf die Gefässe des gesamten Kopfgebietes bezieht (siehe Curve 6, Taf. III); diesem experimentellen Ergebnis entspricht die bekannte hochgradige Gesichtsblässe der Adrenalisierten.

Untersuchungen über die Hypophyse in bezug auf die ganz besonders starke constringierende Wirkung der Kopfgefässe lagen noch nicht vor. Der Vorderlappen gibt auch hier inconstante Wirkungen. Ein Pituglandol, welches von Hoffmann-La Roche in besonders concentrierter Form auf unseren Wunsch hergestellt wurde, ergab auch bei subcutaner Anwendung starke, wenn auch langsamer eintretende Zunahme des Quotienten. Den intermediären Abschnitt der Hypophyse habe ich isoliert geprüft. Ich hatte mir die Vorstellung gebildet, dass die enorme Wirksamkeit des hinteren Lappens unmöglich an dessen neurogliöse Substanz geknüpft sein könne, vielmehr dem Mittellappen zukäme, der bei der fabrikmässigen Präparation stets am Hinterlappen haftet (cf. Verhandl. der Breslauer gynäkol. Ges., Februar 1913). Bei Gelegenheit unserer Versuche konnte ich mich von der Richtigkeit dieser Annahme überzeugen: Der Mittellappen gibt enorme Blutdrucksteigerung, welche die Curven 7 und 8 (Taf. III) von Rinder- und Pferdehypophysen aufs trefflichste demonstrieren. Diese meine Befunde werden bestätigt durch Biedl's in der neuen Auflage seines bekannten Buches (Innere Secretion, 1913) natürlich gänzlich unbeeinflusst gemachten Ausführungen. Nun ergeben die Berechnungen meiner Doppelcurven für den Mittellappen auch eine ganz besondere elective Kopfgefässzusammenschnürung, deren Werte unter allen Hypophysenpräparaten nur noch vom Pituglandol übertroffen werden. Vielleicht verdient noch die Tatsache einen Hinweis, dass gerade die endocrinen Drüsen des Kopfes, die Epi- und Hypophyse, eine besonders elective Beziehung zu den Kopfgefässen besitzen. Es ist somit entsprechend den bisherigen Vorstellungen, z. B. von Cyon (Pflügers Archiv, Bd. 87 und 98) zum ersten Male eine objectiv gefasste Wirkung dieser Organextracte gegenüber den Kopfgefässen erwiesen.

Während die Ausschläge mit allen Hypophysenpräparaten beim Kaninchen constant stark positiv waren, fielen sie bei der Katze in zwei

Versuchen stark negativ aus, aber auch der centrale Blutdruck wurde durch diese Präparate keineswegs gesteigert, einige Male sogar erheblich herabgesetzt. Dieses paradoxe Verhalten der Katze gegenüber den meisten übrigen Warm- und Kaltblütern verdient eine besondere Erwähnung, wenn auch eine Erklärung fehlt. Die Katze muss wohl eine Sonderstellung einnehmen; auch vom Adrenalin hat Erwin Kehrer (Arch. f. Gyn., Bd. 81) bei virginellen Katzen eine Erschlaffung des Uterus statt der erwarteten Contraction gesehen.

Ich möchte zum Schluss nicht unerwähnt lassen, dass die Resultate mit Luteoglandol sich mit den klinischen Erfahrungen beim Menschen nicht decken; dort wirken wenigstens bei den Ausfallserscheinungen der Castrierten Präparate aus Corpus luteum wallungenverhindernd, also kopfgefässconstringierend. Würden unsere Versuche einen klinischen Rückschluss erlauben, so müssten die Hypophysenpräparate und das Adrenalin die besten Mittel gegen Wallungen sein. Doch geht schon aus den Versuchen mit der Katze hervor, dass von einer Species auf die andere Rückschlüsse nicht zulässig sind. Ausserdem liegt der Zustand des Circulationsapparates, der bei den Wallungen sich findet, im Tierexperiment gewiss nicht gerade vor. Ein Blutdruckversuch mit doppelten Manometern vor und sofort nach der Castration vorgenommen, ergab bei Kaninchen keine Quotientenänderung. Ich bin übrigens dabei, die Hypophysenpräparate auf ihren therapeutischen Wert gegen ovariprive Ausfallserscheinungen zu prüfen.

Erklärung der Abbildungen auf den Tafeln II und III.

(p = peripherer Druck, c = centraler Druck.)

Tafel II.

Figur 1. Von a bis b: Reizung des Sympathicus. R. A. 15 cm. (Versuch am Kaninchen.)

Figur 2. Von a bis b: Injection von 2 ccm Luteoglandol in die Vena jugularis. (Versuch am Kaninchen.)

Figur 3. Von a bis b: Injection von 2 ccm Luteoglandol in die Vena jugularis. (Versuch am Kaninchen.)

Figur 4. Von a bis b: Injection von 2 ccm Pituglandol in die Vena jugularis. (Versuch am Kaninchen.)

Figur 5. Von a bis b: Injection von 2 ccm Epiglandol in die Vena jugularis. (Versuch am Kaninchen.)

Tafel III.

Figur 6. Von a bis b: Injection von $^1/_{20}$ mg Suprarenin in die Vena jugularis. (Versuch am Kaninchen.)

Figur 7. Von a bis b: Injection von 2 ccm Extract vom intermediären Hypophysenlappen des Pferdes in die Vena jugularis. (Versuch am Kaninchen.)

Figur 8. Von a bis b: Injection von 4 ccm Extract aus dem intermediären Hypophysenlappen des Rindes in die Vena jugularis. (Versuch am Kaninchen.)



IX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau
(Director: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. J. Pohl).

Ueber die respirationserregende Wirkung von Phenyläthylaminderivaten.

Von

Gertrud Bry.

(Hierzu Tafel IV.)

Es gibt zahlreiche Gifte, die durch Atmungslähmung gefährlich, ja tödlich werden. Stoffe, die die geschädigte Atmung durch eine centrale Erregung wieder beschleunigen, sind in nur geringem Umfang bekannt; ich erinnere in dieser Richtung an Kampfer, Ammoniak, Cocain, wobei es dahin gestellt sein mag, ob durch diese Stoffe wirklich eine Rückkehr zum normalen Atemtypus bedingt wird (siehe Impens). Die erregende Wirkung des Formaldehyds (Pohl) nach subcutaner Darreichung, ebenso wie die des Nikotins (Straub-Wolf) dürften kaum zu therapeutischer Benützung geeignet sein. Eher erscheint in dieser Richtung der erst jüngst eingeführte Atropinschwefelsäureester (Trendelenburg) aussichtsreich.

Gelegentlich der pharmakologischen Untersuchung einer ganzen Reihe von Oxyphenyläthylaminderivaten konnte ich feststellen, dass dieser Gruppe als elementare Wirkung die Fähigkeit mächtiger Erregung des Atemcentrums bei Katzen und Hunden innewohnt. Mit Rücksicht auf die Möglichkeit, dass sich vielleicht aus dieser Gruppe in Zukunft ein für die Praxis leistungsfähiges Analepticum entwickeln wird, sowie wegen des grossen theoretischen Interesses, das diese Stoffe ihrer Beziehung zum Adrenalin wegen verdienen, möchte ich diesen Teil meiner Untersuchung hier besonders veröffentlichen. Die Präparate waren mir in dankenswerter Weise von dem Hause F. Hoffmann-La Roche & Co. zur Verfügung gestellt worden.

Untersucht wurden:

Name der Substanzen	Chemische Formeln
I. Phenyläthylamin	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$
II. p-Oxyphenyläthylamin	$OH-C_6H_4-CH_2-CH_2-NH_2$
III. Aminophenyläthylamin	$NH_2-C_6H_4-CH_2-CH_2-NH_2$
IV. p-Oxyphenyläthyl-benzylamin	$OH-C_6H_4-CH_2-CH_2-NH-CH_2-C_6H_5$
V. Hexahydrophenyläthylamin	H H / H–(ring)–H–$CH_2-CH_2-NH_2$ / H H



Name der Substanzen	Chemische Formeln
VI. p-Oxyphenyläthyl-3-methoxy-4-oxybenzylamin	$OH\langle\;\rangle CH_2-CH_2-NH-CH_2\langle\;\rangle OH$, $O \cdot CH_3$
VII. p-Oxyphenyläthyl-3,4-dimethoxybenzylamin	$O \cdot CH_3$, $OH\langle\;\rangle CH_2-CH_2-NH-CH_2\langle\;\rangle O \cdot CH_3$
VIII. Indoläthylamin	$\langle\;\rangle-C \cdot CH_2-CH_2-NH_2$, CH, N, H
IX. p-Oxyphenyläthyl-3,4-methylendioxybenzylamin	$O-CH_2$, $OH\langle\;\rangle CH_2-CH_2-NH-CH_2\langle\;\rangle O$
X. p-Oxyphenyläthylpiperidin .	$OH\langle\;\rangle CH_2-CH_2-N\langle{}^{CH_2-CH_2}_{CH_2-CH_2}\rangle CH_2$
XI. 3,5-diamino-4-oxyphenyläthylamin	NH_2, $OH\langle\;\rangle CH_2-CH_2-NH_2$, NH_2
XII. Bisphenyläthylendiamin. . . .	$\langle\;\rangle CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, $CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$
XIII. Aminomethylhydrinden	$\langle\;\rangle CH-CH_2-NH_2$, CH_2, CH_2

Versuche.

1. Katze, 2200 g.

10 Uhr 40 Min. Rectum-Temperatur 38,6, Respiration 5,5 (in 10 Sec.), 0,2 g Phenyläthylamin subcutan.

11 Uhr 18 Min. Tier schreit fortwährend.

11 Uhr 25 Min. Atmung beschleunigt, unregelmässig. Kopf in steter Bewegung.

11 Uhr 40 Min. Tier faucht beim Herantreten an den Käfig.

11 Uhr 45 Min. Steter Bewegungstrieb. Pupillen maximal erweitert.

11 Uhr 57 Min. 0,1 g Phenyläthylamin subcutan.

12 Uhr Respiration 25, unregelmässig.

12 Uhr 12 Min. Respiration 49, Rectum-Temperatur 39,3.

12 Uhr 20 Min. Respiration 56, Drehbewegungen des Tieres um die eigene Achse.

12 Uhr 40 Min. Respiration 54.

1 Uhr 15 Min. Respiration 52, Pausen in den Kopfbewegungen.

2 Uhr 30 Min. Respiration 20 (in 10 Sec.).

2. Katze, 1600 g.

1,645 proc. Lösung von II (Oxyphenyläthylamin).

Zeit	Atmung in 10 Sec.	
11 Uhr 32 Min. . . .	7	
11 „ 34 „ . . .	6	
11 „ 35 „ . . .	6,5	
11 „ 36 „ . . .	—	6 ccm II subcutan.
11 „ 38 „ . . .	27	



Zeit	Atmung in 10 Sec.	
11 Uhr 40 Min. . . .	35	
11 „ 42 „ . . .	36	Tier sehr erregt.
11 „ 44 „ . . .	32	Herztöne nicht bemerkenswert beeinflusst.
11 „ 48 „ . . .	33	
12 „ 30 „ . . .	10	
12 „ 35 „ . . .	10	

Das Aminophenyläthylamin (III) ist in bezug auf die Atmung unwirksam. Hingegen erwies sich IV, das Oxyphenyläthylbenzylamin, von ausserordentlicher Leistungsfähigkeit.

Als Beleg hierüber folgende Protokolle:

3. Katze.

Zeit	Atmung in 10 Sec.	
4 Uhr 53 Min. . . .	8	
5 „ 10 „ . . .	8	
5 „ 12 „ . . .	—	0,05 g IV subcutan.
5 „ 25 „ . . .	10	Salivation, Aufregung.
5 „ 27 „ . . .	—	Bewegt den Kopf ruckweise nach rechts und links.
5 „ 40 „ . . .	—	Das vordem ruhige Tier springt mit einem Satz vom Tisch, läuft erregt umher.
5 „ 45 „ . . .	—	Defäkation.
5 „ 46 „ . . .	—	Klonische Krämpfe, fällt auf die Seite.
5 „ 48 „ . . .	14	Schreien, Krämpfe.
5 „ 50 „ . . .	—	Peristaltik, Gurren, Defäkation, Erbrechen.
5 „ 55 „ . . .	18	Unruhige Kopfbewegung, Zittern.
5 „ 57 „ . . .	—	Zuckungen.
6 „ — „ . . .	36	Rectum-Temperatur 39,2
6 „ 5 „ . . .	45	
6 „ 7 „ . . .	60!	
6 „ 18 „ . . .	45	Tier erholt sich, noch immer starke Speichelsecretion.
6 „ 35 „ . . .	42	
7 „ 15 „ . . .	20	Rectum-Temperatur 38.
9 „ — „ . . .	—	Saliviert noch.

Am nächsten Tage Rectum-Temperatur 38,5.

4. Hund, 3200 g.

5 Uhr 20 Min. Injection von 0,1 g von IV in 2 proc. Lösung subcutan.

5 Uhr 35 Min. Ruckweise Bewegungen des Kopfes. Unruhe.

5 Uhr 37 Min. Unruhiger, spitzt die Ohren. Sitzt mit erhobenem Kopf aufrecht.

5 Uhr 40 Uhr. Atmet unregelmässig.

5 Uhr 48 Min. 0,05 g IV subcutan.

5 Uhr 53 Min. Kurze Zuckungen. Tier bewegt den Kopf wie ein Cocainhund in starker Erregung.

5 Uhr 58 Min. 0,05 g IV subcutan.

6 Uhr 10 Min. Oberflächliches Zittern. Starrer Gesichtsausdruck. Kopf gewaltsam zurückgeworfen. Atmung unregelmässig.

6 Uhr 15 Min. Läuft aufgeregt herum.

6 Uhr 30 Min. Dauernde Unruhe. Bewegungstrieb.

6 Uhr 40 Min. Beruhigt sich, sitzt in der Ecke, nur noch zuckendes Werfen des Kopfes.

Nächster Tag: Tier munter.

Das Hexahydrophenyläthylamin (V) war weit weniger wirksam. Die Hydrierung hat somit die Leistungsfähigkeit des ursprünglichen Kernes gemindert, insbesondere sei hervorgehoben, dass eine eigentliche centralerregende Wirkung wie bei IV nicht in Erscheinung trat.

Die Substanz VI war wiederum, wie das folgende Protokoll lehrt, sehr wirksam.

5. Katze, 2700 g. — Rectum-Temperatur 38,7.

5 Uhr 20 Min. Atmung 6 (in 10 Sec.).
5 Uhr 25 Min. 15 ccm einer 0,68 proc. Lösung subcutan.
5 Uhr 36 Min. Respiration 9.
6 Uhr 03 Min. 3 ccm.
6 Uhr 10 Min. Keine Erscheinungen.
6 Uhr 11 Min. 2 ccm.
6 Uhr 12 Min. Zweimal Erbrechen.
6 Uhr 17 Min. Erbrechen.
6 Uhr 22 Min. Respiration 28.
6 Uhr 25 Min. Respiration 22.
6 Uhr 50 Min. Dauernde fliegende Atmung. Maul weit offen. Pupillen eng, Tier bei Bewusstsein. Rectum-Temperatur 39,9.
7 Uhr 20 Min. Rectum-Temperatur 40.
7 Uhr 34 Min. Rectum-Temperatur 39,7. Atmung 58.
7 Uhr 44 Min. Atmung 46.
7 Uhr 55 Min. Höchste Dyspnoe.
9 Uhr 45 Min. Erbrechen, Krampfanfall klonischer Natur.
10 Uhr. Speichelt noch.
Am anderen Tage ist das Tier normal.

Das Präparat VII, ein dimethoxyliertes IV, erhob die Atmung nur aufs Doppelte.

Der Substanz VIII (dem Indoläthylamin) brachten wir als einer Phenolbase, die vom Tryptophan herstammt, grosses Interesse entgegen. Entgegen unseren Erwartungen erwies es sich quoad Atmung als indifferent.

Substanz IX bewirkte nur eine unbedeutende Steigerung der Respiration. Hingegen war X wieder recht activ, ohne wesentlich Neues zu bringen.

Substanz XI war fast unwirksam. Auch XII bedeutet keinen principiellen Fortschritt.

Anders hingegen lautet mein Urteil über XIII, das Aminomethylhydrinden, ein Präparat, das Herr Prof. von Braun (Breslau) dargestellt hat.

6. Katze, 2,6 kg.

XIII zu 1,44 pCt. äquimolecular einer 2,5 proc. Lösung von IV.

Zeit	Atmung in 10 Sec.	
9 Uhr 24 Min. . . .	4	Temperatur 38,8, Herzfrequenz 170, Pupillen eng.
9 „ 25 „ . . .	3,5	
9 „ 29 „ . . .	—	9,7 ccm XIII subcutan.
9 „ 30 „ . . .	12	
9 „ 32 „ . . .	20,5	
9 „ 34 „ . . .	26	
9 „ 36 „ . . .	37	
9 „ 39 „ . . .	40	
9 „ 45 „ . . .	—	Salivation, Aufregung.



Zeit	Atmung in 10 Sec.	
9 Uhr 57 Min. . . .	—	Tier wirft den Kopf, starke Atembeschleunigung.
10 „ 20 „ . . .	—	Sehr starke Aufregung, Salivation.
11 „ — „ . . .	—	Tier klettert, springt wie toll umher, ständig in Bewegung.
5 „ 30 „ . . .	24	Temperatur 40,9, höchste Unruhe, Tier faucht bei der Annäherung, springt an die Decke, wirft unaufhörlich den Kopf. Pupillen weit.
7 „ 20 „ . . .	—	Noch dasselbe Bild, das dauernd an die Morphinwirkung bei Katzen erinnert.
11 „ — „ . . .	—	Dasselbe.

Am andern Tage 6 Uhr Tier noch scheu, erregt, aber nicht mehr so hochgradig. Um 9 Uhr ziemlich normal. Das Tier überstand die genannte Dosis ohne weitere nachträgliche Folgen.

7. Hund, 7 kg.
Aminomethylhydrinden: 1,44 pCt.

Zeit	Atmung in 10 Sec.	
10 Uhr 50 Min. . . .	6	Temperatur 38, Pupillen mittelweit.
10 „ 53 „ . . .	5	
11 „ 05 „ . . .	—	13 ccm XIII subcutan.
11 „ 10 „ . . .	5,5	
11 „ 19 „ . . .	5	
11 „ 32 „ . . .	7	
11 „ 35 „ . . .	8	Pupillen ganz weit.
11 „ 38 „ . . .	—	7 ccm XIII subcut. Tier nach der Injection sehr aufgeregt.
11 „ 42 „ . . .	7,5	
11 „ 46 „ . . .	—	Hund bricht.
11 „ 47 „ . . .	—	Tier furchtbar aufgeregt, dreht sich im Kreise, tobt, speichelt, geifert, bricht wieder. Die Zunge hängt ihm aus dem Maule, er beisst alles, was in der Nähe ist, keucht sehr stark.
11 „ 52 „ . . .	22	
12 „ — „ . . .	—	Tier kann sich schwer aufrichten, die Extremitäten sind paretisch, besonders die hinteren steif. Schwerste Dyspnoe.
12 „ 3 „ . . .	22	Temperatur 43,3! Erbricht Schaum. Tier etwas ruhiger, kann jetzt im Käfig gehalten werden.
12 „ 5 „ . . .	33	Salivation. Das Tier liegt auf dem Bauch, Zunge hängt aus dem Maul.
12 „ 10 „ . . .	—	Dreht sich ständig im Käfig, Zunge blutig. Beisst sich ins Bein, in die Zunge, taumelt und fällt Kopf nach hinten gedreht.
12 „ 30 „ . . .	—	Agonie. Temperatur 32,5. Respirationsstillstand.
12 „ 31 „ . . .	—	Herzstillstand.

Präparat XIII ist somit ein äusserst activer Körper, dessen central erregende Wirkung in hohem Masse ausgesprochen ist. Für eine eventuelle therapeutisch-klinische Verwendung sei angeführt, dass 0,2 g desselben subcutan vom Hunde ohne Erscheinungen vertragen werden.

Ueber den Verlauf der Respirationsänderung an der Katze gibt die Curve 1 und 2 (Taf. IV) Aufschluss.

Die beschriebene respirationserregende Wirkung unserer Stoffe ist sicher centralen Ursprungs. Sie lässt sich noch am atropinisierten Tier

hervorrufen und sie wirkt der **medullären Respirationslähmung der Stoffe der Morphingruppe** entgegen.

Zur Ergänzung der bisher bekannt gewordenen Angaben über die physiologischen Wirkungen des **Hordenins** — das als Oxyphenyläthyldimethylamin in unsere Gruppe gehört und monographisch von **Camus** beschrieben worden ist — führe ich an, dass es an der Katze, subcutan zu 0,1 g gegeben, ebenfalls Erregung und Beschleunigung der Atmung bedingt. Hingegen mangelt dem **Adrenalin**, das structurell ebenfalls hierher gehört, jegliche derartige Wirkung. Selbst eine tödliche Dosis von 3 mg zeigte keinen respiratorischen Effect.

Es lag nun nahe, diese kräftig erregende Wirkung auf das Atemcentrum zu antagonistischen Versuchen zu benützen nach dem Typus jener, wie sie vor Jahren von **Gottlieb** und **Köppen** mit Pikrotoxin und Chloralhydrat durchgeführt worden sind. Während aber die bekannt hochgradig giftigen Eigenschaften des Pikrotoxins wohl eine Hemmung für die Anwendung desselben in der Praxis darstellen, entfällt dieser Einwand bei unseren Phenolbasen.

Ihre Leistung in dieser Richtung erhellt aus folgenden Versuchen:

8. Zimmertemperatur 17° C.

I. Katze von 2600 g.	II. Katze von 2000 g.
4 Uhr 12 Min. Atmung 6,5 in 10 Sec., Rectum-Temperatur 39,2.	4 Uhr 18 Min. Atmung 5,5, Rectum-Temperatur 38,9.
4 Uhr 29 Min. Chloralhydrat 0,2 g pro Kilogramm subcutan.	4 Uhr 30 Min. Chloralhydrat 0,2 g pro Kilogramm subcutan.
5 Uhr 16 Min. Das Tier schläft ruhig.	5 Uhr 16 Min. Das Tier schläft ruhig.
5 Uhr 35 Min. Rectum-Temp. 38,3.	5 Uhr 35 Min. Rectum-Temp. 36,6.
5 Uhr 40 Min. 0,2 g VI subcutan (5pCt.).	5 Uhr 42 Min. 4 ccm NaCl-Lös. subcut.
5 Uhr 52 Min. Cornealreflex +, Augen halboffen.	
6 Uhr. 0,16 g VI subcutan.	6 Uhr 2 Min. 2 ccm NaCl-Lös. subcut.
6 Uhr 9 Min. Augen weit offen. Reflexe +. Würgen, kurzes Erbrechen. Rectum-Temperatur 38.	6 Uhr 13 Min. Cornealreflex fehlend.
6 Uhr 18 Min. Atmung 12.	6 Uhr 15 Min. Rectum-Temp. 35,6.
6 Uhr 19 Min. Hebt den Kopf. Augen weit offen, fixiert. Cornealreflex vorhanden.	6 Uhr 19 Min. Atmung 6,5.
6 Uhr 26 Min. Bewegt sich auf der Seite liegend dauernd.	6 Uhr 25 Min. Tiefster Schlaf, Atmung 5,5.
6 Uhr 35 Min. Atmung 11,5.	
6 Uhr 40 Min. Reflexe von der Pfote aus sofort positiv. Auf den Boden gesetzt hält sich das Tier aufrecht, läuft aber nicht.	6 Uhr 40 Min. Erwachte einen Moment aus dem Schlaf, hebt den Kopf, lässt ihn aber sofort wieder sinken.
	6 Uhr 45 Min. Tier bewegt sich nicht, Reflexe fehlen.
	6 Uhr 55 Min. Keine Reaction während der Temperaturmessung. Rectum-Temperatur 35,4.
7 Uhr. Macht den Eindruck eines halbwachen Tieres, taumelt. Rect.-Temp. 37,6.	
7 Uhr 2 Min. Hebt den Kopf, sitzt mit dem Vorderkörper etwas aufrecht, ist bei vollem Bewusstsein.	
7 Uhr 3 Min. Erbrechen, Salivation.	

7 Uhr 9 Min. Zuckungen des Kopfes.	
7 Uhr 10 Min. Tier ist ganz wach wach und unruhig.	
8 Uhr 10 Min. Rectum-Temperatur 37,6, Atmung 10.	8 Uhr 15 Min. Rectum-Temperatur 35.

Nächster Tag:

3 Uhr 30 Min. morgens. Rectum-Temperatur 38. Tier läuft etwas schwankend, Atmung 7.	3 Uhr 30 Min nachts. Rectum-Temperatur 31,5. Tier liegt ruhig, Atmung 7.
8 Uhr morgens. Rectum-Temp. 37,5.	8 Uhr 30 Min. Temperatur unter 31.
10 Uhr 11 Min. Sitzt völlig aufrecht.	10 Uhr 11 Min. Tiefer Schlaf.
4 Uhr 30 Min. nachm. Trinkt vorgesetzte Milch. Reagiert auf Anruf, macht völlig normalen Eindruck.	4 Uhr 30 Min. nachm. Noch vollkommen gelähmt, liegt auf der Seite.
	Nächster Tag: Tier macht einen kranken Eindruck.
	Nach 3 Tagen früh tot aufgefunden.

Hier tritt also die antagonistische, cerebral erregende Wirkung von VI der narkotisierenden des Chloralhydrats gegenüber in deutlichster Weise zutage. Wie erwartet, ist dies auch bei dem sonst so wirksamen Aminomethylhydrinden der Fall. Ein hierher gehöriger Versuch möge der praktischen Wichtigkeit dieses Verhaltens wegen hier noch Platz finden.

I. Graue Katze, 3,5 kg.	II. Gelbe Katze, 3,7 kg.
8 Uhr 45 Min. 0,2 g Chloralhydrat subcutan.	8 Uhr 47 Min. 0,2 g Chloralhydrat per Kilogramm subcutan.
10 Uhr 20 Min. Schlaf.	10 Uhr 25 Min. Tiefster Schlaf. Keine Reflexe.
	10 Uhr 30 Min. 10,5 ccm Aminomethylhydrinden 1,44 pCt. subcutan.
10 Uhr 32 Min. 6,5 ccm NaCl-Lösung subcutan.	10 Uhr 33 Min. Tier bewegt sich ständig. Fibrilläre Zuckungen am Körper. Keine Reflexe.
	10 Uhr 35 Min. Bewegungen der Extremitäten.
10 Uhr 40 Min. Zustand wie vorher, ruhiger.	10 Uhr 40 Min. Laufbewegungen mit den Vorderbeinen, Unruhe. Hebt den Kopf, leckt sich mit der Zunge, Augen offen.
	10 Uhr 50 Min. Tier in dauernder Bewegung, reibt sich am Tisch, hebt den Kopf.
10 Uhr 51 Min. Atmung 8,5. Schlaf.	
11 Uhr. Schläft fest.	
	11 Uhr 5 Min. Fortwährende Unruhe, knurrt dauernd.
	11 Uhr 7 Min. 4 ccm der XIII-Lösung subcutan.
11 Uhr 9 Min. 4 ccm Kochsalzlösung subcutan.	
11 Uhr 12 Min. Schreit zuweilen leise, hingelegt bleibt es bewegungslos.	11 Uhr 12 Min. Hingelegt hebt es den Kopf, dreht sich.
	11 Uhr 29 Min. Bewegungen mit allen Extremitäten.
	11 Uhr 32 Min. Energische Aufrichtungsversuche.



11 Uhr 34 Min. Tier schläft ganz fest. 6 Uhr 30 Min. Tiefster Schlaf. Rectum-Temperatur 38,4.	6 Uhr 30 Min. Heben des Kopfes, Gehbewegungen. Rectum-Temperatur 37,3.
Nächster Tag:	
8 Uhr 30 Min. Tiefster Schlaf.	8 Uhr 30 Min. Wach, schnelle Kopfbewegungen, Reflexe vorhanden.
3 Uhr 30 Min. Tiefer Schlaf.	3 Uhr 30 Min. Tier erhebt sich. Fixiert. 5 Uhr. Tier stellt sich zuweilen auf.
Nächster Tag:	
9 Uhr. Status idem.	9 Uhr. Sitzt aufgerichtet im Käfig, auf die die Erde gesetzt läuft das Tier, wenn auch taumelnd, schnell herum.
Nächster Tag:	
9 Uhr. Steht aufrecht, taumelig.	9 Uhr. Tier munter, aber schwach.
Nächster Tag:	
	Zustand derselbe.
Nächster Tag:	
Morgens tot aufgefunden.	Tier ganz munter, nimmt vorgesetzte Milch.

Eine kräftige erregende Wirkung auf die Respiration ist somit der Gruppe der Phenyläthylaminbasen typisch eigen.

Indem ich in bezug auf die übrigen Wirkungen dieser Stoffreihe auf meine Dissertation[1]) hinweise, möchte ich hier nur noch die diesen Stoffen zukommende uteruscontrahierende Wirkung hervorheben. Sie ist in den meisten Fällen vorhanden, besonders ausgesprochen bei IV und XIII. Statt weitläufiger Beschreibungen genügt vielleicht ein Blick auf die Curven 3 u. 4 (Taf. IV). Dass unsere Basen dem Oxyphenyläthylamin weit überlegen sind, ist hier klar ersichtlich. Klinische Versuche mit den beschriebenen Substanzen erscheinen mir berechtigt und aussichtsvoll.

Literatur.

1. Impens, Les Analeptiques de la respiration. Arch. internat. de pharmacodynamie. 1899. T. 6. p. 149.
2. Pohl, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 31. S. 281.
3. Köppen, ebenda. 1892. Bd. 30. S. 26.
4. Gottlieb, ebenda. 1892. Bd. 29. S. 327.
5. Camus, Arch. internat. de pharmacodynamie. T. 16. S. 154.
6. Straub u. Wolf, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 74. S. 306.
7. Trendelenburg, ebenda. Bd. 73. S. 118.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel IV.

Figur 1. Katze. Normalatmung, durch Trachealcanüle verzeichnet. Zeit: 10 Uhr 14 Min. Zeitmarkierung: Secunden.

Figur 2. Dasselbe Tier. Aminomethylhydrindenwirkung nach 8 ccm 1,4 proc. Lösung.

Figur 3. Isolierter Kaninchenuterus (nach Magnus). Vergleich von p-Oxyphenyläthylamin (II) und p-Oxyphenyläthylbenzylamin (IV). Bei a) 0,001 II zur Aussenlösung, bei b) 0,001 IV. Zeit: je 5 Secunden.

Figur 4. Kaninchenuterus isoliert. Bei + 0,0014 Aminomethylhydrinden (0,1 einer 1,44 proc. Lösung). Zeitmarkierung = 5 Secunden.

1) Breslau 1914.

X.

Aus der II. inneren Abteilung und dem hydrotherapeutischen Institut des Rudolf Virchow-Krankenhauses zu Berlin.

Ueber die Aenderungen des Elektrocardiogramms von Herzkranken durch Kohlensäurebäder.

Von

Prof. Dr. **Kurt Brandenburg** und Dr. **August Laqueur.**

(Mit 3 Curven im Text.)

An Kranken mit Zuständen von Herzmuskelschwäche verschiedener Ursache und Stärke, sowie an Kranken mit vorwiegend auf nervöser Grundlage entwickelten Herzbeschwerden wurden Untersuchungen über die Beeinflussung des Elektrocardiogramms durch Kohlensäurebäder angestellt. Die Befunde wurden in Beziehung gesetzt zu dem klinischen Gesamtbilde und zu anderen gleichzeitig geprüften Functionen, wie Blutdruck, Zwerchfellstand und galvanischem Leitungswiderstand des Körpers.

Dabei wurden Erfahrungen gewonnen, die von einem gewissen praktisch-klinischen und cardiographischen Interesse sind. Im folgenden sollen einige dieser Ergebnisse berichtet und an der Hand von Beispielen erläutert werden.

Untersuchungen über den Einfluss von Badeproceduren auf die Form des Elektrocardiogramms sind bereits von verschiedenen Seiten mitgeteilt worden. Elektrocardiogramme auch nach Anwendung von kühlen Kohlensäurebädern sind am Menschen und im Tierversuch aufgezeichnet worden. In Kürze sei darauf Bezug genommen, soweit die hier berührten Fragen dabei behandelt worden sind.

Der Einfluss von Bäderproceduren auf das Elektrocardiogramm wurde im Zusammenhang wohl zuerst auf dem Berliner Balneologencongress 1912 besprochen, und zwar von 3 Referenten Nicolai, Bickel und Strubell.

Nicolai (1) berichtete zunächst über die Ergebnisse der Arbeit von Reinboldt und Goldbaum, auf die später noch näher eingegangen werden soll, und ergänzte deren Resultate durch die Mitteilung von Untersuchungen seines Schülers Golodecz über die Beeinflussung des Elektrocardiogramms durch Solbäder (6 proc.) von 34°. Es ergab sich dabei, dass bei den herzgesunden Versuchspersonen constant eine erhebliche Erhöhung der F-Zacke durch diese Bäder erzielt wurde, daneben eine starke Verkleinerung der Ip-Zacke. Bei gewöhnlichen Bädern ohne Zusatz waren diese Veränderungen viel weniger ausgesprochen und auch weniger constant. Zusammenfassend schliesst Nicolai aus den vorliegenden Untersuchungen, dass durch Bäder die einzelnen Zacken des Elektrocardiogramms beeinflusst werden, am deutlichsten die F-Zacke. Diese wird sowohl durch warme wie kalte Bäder erhöht, durch letztere jedoch mehr, wenn auch nicht so anhaltend wie durch warme Bäder. Kalte Bäder zeigen die Tendenz, die I-Zacken zu verkleinern, warme, sie zu erhöhen. Die Vorhofzacke verhält sich inconstant, hat aber bei beiden Bäderarten die Tendenz zur Vergrösserung. Durch Hinzufügung von gebundenen Gasen (CO_2 und O_2) sowie von Sole wird die Wirkung der kalten Applicationen auf das Herz verstärkt resp. ersetzt.

Nicolai erwähnt, dass die vorliegenden Resultate durch Untersuchungen an Herzkranken ergänzt werden müssten. Ein Anfang dazu ist schon in der Arbeit



von Reinboldt und Goldbaum (2) gemacht. Dieselben stellten speciell ihre Untersuchungen über die Wirkung der CO_2-Bäder sowohl an Patienten mit normalem Herzbefund resp. mit völlig compensierten Herzaffectionen als auch an Kranken mit leicht gestörter Kompensation an. Ein Unterschied in der Wirkung der CO_2-Bäder auf das Elektrocardiogramm — Erhöhung der I- und F-Zacke nach dem Bade nach anfänglicher Verkleinerung, ohne dass dabei meist die ursprüngliche Zackenhöhe überschritten wurde — liess sich bei diesen beiden Gruppen von Versuchspersonen nicht feststellen; nur in einem Falle von Compensationsstörung (Versuch 14) war die Erhöhung der Zacken erheblicher als bei den functionell herzgesunden Patienten. Im ganzen waren die Resultate nicht immer constant, jedoch waren im Vergleich zu anderen Bädern die Schwankungen der Zackenhöhe nach CO_2-Bädern am stärksten und gesetzmässigsten.

Die Versuche Bickels (3) und seiner Mitarbeiter [Rheinboldt (4), Waledinsky (5)] wurden an Kaninchen ausgeführt und erstreckten sich auf einfache indifferente (36-37°) Wasserbäder und ebensolche CO_2- und O-Bäder. Nach einfachen Wasserbädern fanden diese Autoren eine Erniedrigung aller Zacken, namentlich der J-Zacke. Nach Sauerstoffbädern ist diese Abnahme nicht continuierlich, namentlich die F-Zacke verhält sich hier der erniedrigenden Wirkung des indifferenten Süsswasserbades gegenüber resistent (Rheinboldt). Im CO_2-Bade werden alle Zacken erniedrigt, und zwar mehr als im einfachen Wasserbade, vor allem wieder die I-Zacke, weniger die A-Zacke und die noch resistentere F-Zacke. Bemerkenswert ist, dass bei Wiederholung der Procedur bei demselben Tier die Beeinflussung der Zackenhöhe durch das CO_2-Bad eine geringere wird (Waledinsky). Dass die Veränderung der Zackenhöhe nicht etwa durch Einatmung des CO_2-Gases bedingt wird, zeigten Versuche an Tieren mit künstlicher Respiration, bei denen sich dieselben Wirkungen der CO_2-Bäder ergaben.

Zu erwähnen sind hier ferner die Untersuchungen Strubells (6) über die Beeinflussung des Elektrocardiogramms durch Wechselstrombäder, die ja manche Analogie mit den CO_2-Bädern bezüglich ihrer Circulationswirkungen zeigen. Strubell fand bei Herzkranken durchweg eine Erhöhung der F-Zacke nach einer Kur mit Wechselstrombädern; nur in Fällen von thyreotoxischer Herzvergiftung, wo an sich schon die F-Zacke eine pathologische Erhöhung zeigt, wurde durch die Wechselstrombäder diese Zacke in umgekehrtem Sinne beeinflusst, also erniedrigt. Durch die nach der Strubellschen Technik applicierten Bäder wurde übrigens der Blutdruck in der Mehrzahl der Fälle erniedrigt.

Ein ausdrückliches Eingehen auf die Beziehungen von Blutdruck und Elektrocardiogramm unter dem Einfluss von Bädern finden wir bei Jastrowitz (7). Er fand, dass nach heissen Proceduren eine Zunahme der Zackenhöhe, nach kalten im allgemeinen eine Abnahme derselben stattfindet. Doch zeigte sich nach energischen Kälteproceduren, dass gleichzeitig mit dem Absinken der Höhe von I und F auch ein Absinken des Ventrikelquotienten I : F, also ein relatives Anwachsen von F bei gleichzeitiger Erhöhung des Blutdrucks erfolgt. Mit CO_2-Bädern hat Jastrowitz im ganzen 4 Versuche angestellt (Bädertemperatur 32—33°, Dauer 15—20 Min.) Es fand sich dabei einmal eine Zunahme, sonst aber eine Abnahme der Höhe der F-Zacke, 3mal geringe Zunahme, einmal Abnahme der F-Zacke, 3mal mehr minder geringe Abnahme des Quotienten $\frac{I}{F}$ bei gleichzeitiger vorübergehender Blutdruckerhöhung. Alle Untersuchungen Jastrowitz' sind an 2 herzgesunden Personen ausgeführt worden.

Schliesslich sei noch als klinisch wichtig eine Mitteilung Theo Grödels (8) erwähnt, der in einem Fall von Herzaffection mit atrioventriculärem Block nach einer Kohlensäurebäder-Kur nicht nur klinische Besserung, Beseitigung der Oedeme, Erhöhung der Pulsfrequenz usw., sondern auch im Elektrocardiogramm eine zeitweilige Wiederherstellung der normalen Reizleitung beobachten konnte, während Medikamente einen derartigen Einfluss nicht ausübten.



Aus den Angaben der Bearbeiter sei hervorgehoben: Bei gesunden Versuchspersonen scheint eine bestimmte Reaction feststellbar zu sein. Kühle Bäder erniedrigen die Initialzacke des Kammerelektrocardiogramms, dagegen nicht die Finalschwankung, die zuweilen vergrössert wird. Die Folge der verschiedenen Beeinflussung ist die Aenderung des Quotienten aus beiden, I/F, im Sinne einer Verkleinerung. Gleichzeitig steigt der Blutdruck. Die untersuchten Herzkranken zeigten keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Herzgesunden.

Die Aufgabe der nachstehenden Untersuchungen war: Zunächst die Aenderungen festzustellen, die bei Kranken mit Herzbeschwerden verschiedener Art und Entstehung am Elektrocardiogramm auftreten. Weiter galt es, diese Aenderungen zu deuten und aus den Curven Zusammenhänge mit bekannten physikalischen Veränderungen und mit dem klinischen Zustande abzuleiten.

Die Untersuchungsmethodik.

Die Untersuchungen wurden unter gleichmässigen Bedingungen vorgenommen. Die längere Zeit beobachteten Kranken wurden etwa fünf Minuten vor und spätestens zehn Minuten nach dem Kohlensäurebad untersucht. Es ist wichtig, dass die Kranken in gleicher Weise vorbereitet sind. Für die Beurteilung der Bäderwirkung ist es nicht gleichgültig, ob der Kranke eine halbe Stunde im Garten gegangen ist oder ob er ausgeruht und aus dem Bett zur Untersuchung und zum Bade kommt.

Bestimmt wurden vorher und nachher Blutdruck, nach der auscultatorischen Methode (Korotkoff-Fellner), Pulsfrequenz und Stand der unteren Lungengrenzen. Im Laufe der Untersuchungen stellte sich die Notwendigkeit heraus, gleichzeitig mit dem Elektrocardiogramm auch den Widerstand im Ableitungskreise gegen einen constanten Strom bekannter Voltspannung zu bestimmen.

Gearbeitet wurde mit dem Elektrocardiographen von Siemens & Halske. Das brauchbare Instrument hat Vorzüge vor dem Saitengalvanometer. Die Messschleife ist in ihrer Empfindlichkeit bequem einstellbar und ihre Ausschläge geben das genaue Bild der Stromschwankungen. Der Gewinn, der aus der Einführung der Schleife an Stelle der Saite entspringt, ist ein sehr bedeutender. Denn alle die Nachteile fallen fort und damit auch die Schwierigkeiten, die sich aus der ungenügend, zu stark oder zu schwach gespannten Saite ergeben und der dadurch bedingten fehlerhaften Schreibung der Herzcurve. Bei dem Messschleifensystem gelingt es auch, im Gegensatz zur Saite, in jedem Falle leicht, die Aperiodicität der Schwingungen mit zureichender Ansprechsfähigkeit des Systems in Einklang zu bringen. Beides erfolgt unabhängig von einander, die Einstellung auf Empfindlichkeit durch die Ausschaltung eines zur Schleife parallel geschalteten Widerstandes, und die Einstellung auf Aperiodicität durch Regulierung des Accumulatorenstromes für den Magneten. Dadurch ist der Ausschlag des Systems auf Aperiodicität und Stromempfindlichkeit jederzeit unschwer der Prüfung und Aenderung zugänglich. Es ist also die Schleife in der Ausführung und Anordnung des Siemens & Halskeschen Instrumentes ein vortrefflich verwendbares und zuverlässiges Ampèremeter und ein für die klinische Praxis sehr brauchbarer Elektrocardiograph.



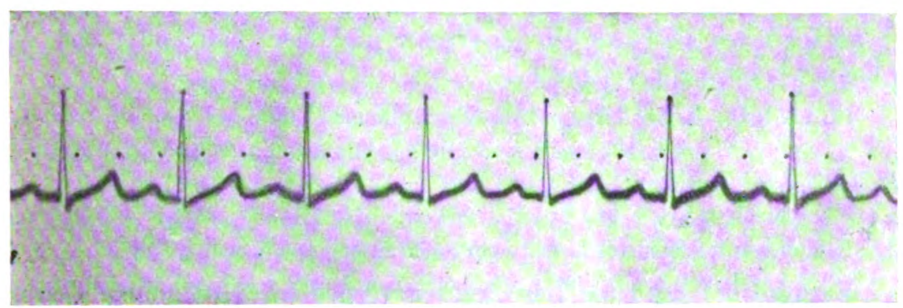
Durch Eichung mit einem Strom bekannter Spannung ist der Ampèrewert der Ausschläge am Instrument bestimmbar und durch Bestimmung der Widerstände im jedesmaligen Ableitungskreise gegen eine Spannung von 1,5 Volt des constanten Stromes, gleichfalls am Instrument, auch das Verhältniss ihrer Voltwerte. Es wurde mit der für diese Zwecke ausreichenden Condensatoreinschaltung in den Stromkreis gearbeitet. Beim liegenden Kranken wurden jedesmal zwei Aufnahmen nach einander gemacht, mit Ableitung I von beiden Armen und mit Ableitung von den auf die Brust-haut — Herzspitze und rechter Armschlüsselbeinwinkel — aufgesetzten unpolarisierbaren Trichterelektroden, bei denen ein Zinkstab in Zinksulfatlösung eintaucht, die durch tierische Membran abgeschlossen ist. Die kreisförmige Ableitungsfläche hatte 12 cm Durchmesser und drückte mit etwa 500 g Belastung. Die Ableitung von der Brust gab die Möglichkeit, auch bei unruhigen Herzkranken mit zitternden Händen nicht verzitterte und ausmessbare Curven zu gewinnen. Die Curven beider Ableitungen sind nicht unter einander vergleichbar und die Werte ihrer Erhebungen sind ganz verschieden.

Das Elektrocardiogramm vor und nach dem Kohlensäurebade.

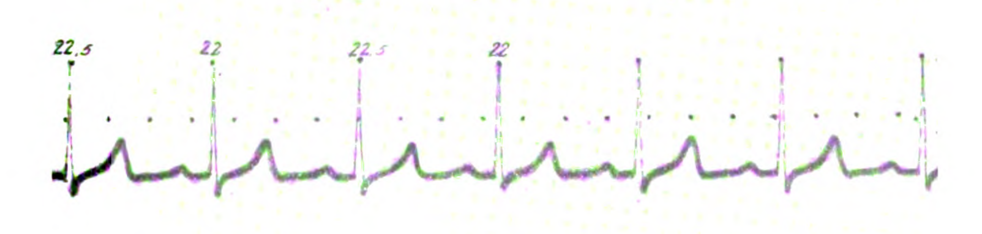
An der Hand von Beispielen sollen zunächst einige Reactionsformen bei Herzkranken geschildert werden Dabei ergeben sich die Beziehungen zwischen dem klinischen Bilde und dem Elektrocardiogramm.

1. Ju., Arbeiter, 64 Jahre. Mässiges Lungenemphysem, Arteriosklerose, Aorta rechts bis zum Sternoclaviculargelenk, Herz beiderseits mässig verbreitet. Bei Arbeit Fussödem und Herzbeschwerden. Die Bäder werden gut vertragen (Curve 1a u. 1b).

Curven 1a und 1b. Pat. Ju.



Vor dem Bade.



8 Minuten nach dem ersten Kohlensäurebade von 33°; 15 Minuten Dauer.

In beiden Curven: Geschwindigkeit 40 mm in der Secunde; Zeitschreibung 0,2 Secunden. Empfindlichkeit des Systems: 1 mm Ausschlag = $0,9 \cdot 10^{-8}$ A.

31. 10. 1913. 1. Bad. Temperatur 33°. Dauer 15 Minuten.

	Puls	Blutdruck	I (mm)	F (mm)	I/F
Abl.-Elektr. vor dem Bade	92	115—174	19,7	4,5	4,3
„ „ nach „ „	72	128—190	21,9	6,8	3,2

Untere Lungengrenzen durch Bad nicht verschoben.

Ergebnis: J. fühlt sich durch das Bad erfrischt. 10 Minuten nach dem Bade: Lungengrenzen nicht verschoben, Puls verlangsamt, Blutdruck erhöht. Elektrocardiogramm: Beide Kammerzacken vergrössert, aber die Finalschwankung im Verhältnis zur Initialschwankung mehr, so dass der Quotient I/F erniedrigt ist.

2. Po., Arbeiter, 50 Jahre. Alte Aorten- und Mitral-Insufficienz nach Gelenkrheumatismus in der Jugend. Wassermannsche Reaction 0. Seit einem halben Jahre erste Erscheinungen von Insufficienz des Herzens. Bei Aufnahme am 12. 8. 1913 starke Oedeme und Cyanose, durch Digitalis beseitigt. P. bleibt bei intermittierender Digitalisierung compensiert mit Pulsus irregularis perpetuus mit normalen Kammercomplexen.

6. 11. 1913. 1. Bad. Temperatur 33°. Dauer 15 Minuten.

	Puls	Blutdruck	I (mm)	F (mm)	I/F
Abl.-Elektr. vor dem Bade	72 irr.	110 syst.	14,6	3,3	4,4
„ „ nach „ „	60 irr.	113 syst.	11,6	4,3	2,7

Untere Lungengrenzen nicht verschoben.

Ergebnis: Bad insofern schlecht vertragen, als vorübergehendes Beklemmungsgefühl und Unbehagen im Bade auftreten. 10 Minuten nach dem Bade: Lungengrenzen nicht verschoben, Blutdruck wenig erhöht. Elektrocardiogramm: Initialzacke niedriger, Finalschwankung grösser als vor dem Bade, also der Quotient I/F bedeutend verkleinert.

Wegen dieser objectiv nachweisbaren günstigen Reaction werden trotz der anfänglichen Beschwerden im Wasser die Bäder fortgesetzt und vom 3. Bade an auch gut vertragen.

17. 11. 1913. 5. Bad. Temperatur 32,5°. Dauer 15 Min.

	Puls	Blutdruck	I (mm)	F (mm)	I/F
Abl.-Elektr. vor dem Bade	68 irr.	116 syst.	19,7	4,7	4,2
„ „ nach „ „	64 irr.	118 syst.	12,6	3,4	3,7

Lungengrenzen beiderseits um 1 cm nach unten verschoben.

Ergebnis: Bad ohne Beschwerden vertragen. 10 Minuten nachher: gleichsinnige Aenderungen wie nach dem 1. Bade. Blutdruck wenig erhöht. Elektrocardiogramm: Initialzacke stark und Finalschwankung wenig verkleinert. — Die weiteren Bäder werden gut vertragen, auf die anfänglich durchgeführte schwache Digitalisierung wird im weiteren Verlauf verzichtet.

3. Och., Arbeiter, 19 Jahre. Vor 6 Wochen mit seiner ersten Polyarthritis rheumatica und Endocarditis mitralis auf die Abteilung aufgenommen, seit 3 Wochen beschwerdefrei. Frische Mitralinsufficienz ohne Compensationsstörungen.

3. 10. 1913. 4. Bad. Temperatur 32°. Dauer 15 Minuten.

	Puls	Blutdruck	I (mm)	F (mm)	I/F
Abl.-Elektr. vor dem Bade	72	132—146	15,5	2,5	6,2
„ „ nach „ „	60	132—146	14,7	3,6	4,1

Lungengrenzen nach unten verschoben: rechts um 1 cm, links um $1^1/_2$ cm.



Ergebnis: Bäder ohne Beschwerde vertragen. 10 Minuten nach dem 4. Bade: Puls wird verlangsamt und Blutdruck unverändert gefunden. Untere Lungengrenzen nach unten verschoben. Elektrocardiogramm: Initialzacke niedriger, Finalschwankung höher als vor dem Bade, also Ventrikelquotient erheblich verkleinert.

In diesen geschilderten Fällen wurden die Kohlensäurebäder gut vertragen bis auf das 1. Bad bei Patient P., das Beklemmungen auslöste. Aber gemeinsam ist sämtlichen Fällen der Befund einer kräftigen und noch 10 Minuten nach dem Bade nachweisbaren Reaction. Der Eintritt der inspiratorischen Stellung des Zwerchfells ist abhängig von der Ausdehnungsfähigkeit der Lunge, er blieb aus in dem Falle von Lungenemphysem, er wurde aber auch vermisst nach dem ersten Beklemmungen verursachenden Bade bei P., wo der normale Reflex auf das Atemcentrum anscheinend ausgeblieben war. Regelmässig war der Puls verlangsamt. Die Steigerung des Blutdrucks ist bei dem jugendlichen Kranken Och. 10 Minuten nach dem Bade nicht nachweisbar; es ist anzunehmen, dass sie bereits abgeklungen war und in diesem Falle nicht so lange dauerte wie die Pulsverlangsamung und die Aenderung des Elektrocardiogramms. Dieses zeigt in allen angeführten Beispielen eine Vergrösserung der Finalschwankung gegenüber der Initialzacke, also ein Kleinerwerden des Quotienten I/F. Dabei werden die beiden Erhebungen gegenüber den Werten vor dem Bade bald grösser und bald kleiner geschrieben.

Diesen Fällen sei eine zweite Reihe von Beobachtungen gegenübergestellt.

4. Re., Handlungsgehilfe, 20 Jahre. Vor 6 Wochen die erste Polyarthritis rheumatica im Krankenhause überstanden. In deren Verlauf Endocarditis und Mitralinsufficienz. Jetzt keine Beschwerden, jedoch starke vasomotorische Erregbarkeit und Zittern der geschlossenen Lider und gestreckten Finger.

10. 10. 1913. 5. Bad. Temperatur 31,5°. Dauer 15 Minuten.

	Puls	Blutdruck	I (mm)	F (mm)	I/F
Abl.-Elektr. vor dem Bade	80	140—165	18,6	6,5	2,8
„ „ nach „ „	68	146—167	16	5	3,2

Lungengrenzen stark nach unten verschoben: rechts 2 cm, links $2^1/_2$ cm.

Ergebnis: Bad gut vertragen. 10 Minuten nach dem Bade: Puls verlangsamt, Blutdruck wenig erhöht, inspiratorische Dauerstellung. Elektrocardiogramm: Beide Erhebungen niedriger als vorher, die Finalschwankung mehr als die Initialzacke; der Ventrikelquotient ist also in diesem Falle grösser geworden als er vor dem Bade war.

Es ist von Interesse, diesen Befund zu vergleichen mit der Reaction desselben Kranken auf ein gewöhnliches kühles Vollbad wenige Tage später.

14. 10. 1913. Einfaches Vollbad. Temperatur 33—32°. Dauer 15 Minuten.

	Puls	Blutdruck	I (mm)	F (mm)	I/F
Abl.-Elektr. vor dem Bade	72	131—148	22,6	8,1	2,8
„ „ nach „ „	84	130—135	22,8	8,2	2,8

Lungengrenzen unverändert.

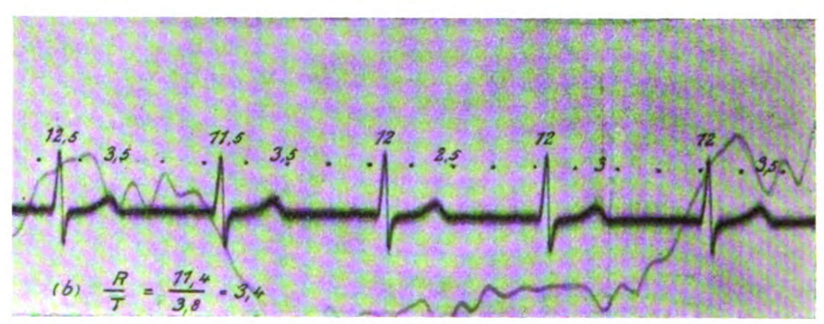


Ergebnis: 10 Minuten nach dem Vollbad ist eine Beeinflussung nicht festzustellen. Lungengrenzen und Blutdruck unverändert, und auch das Elektrocardiogramm ist vorher und nachher gleich geblieben.

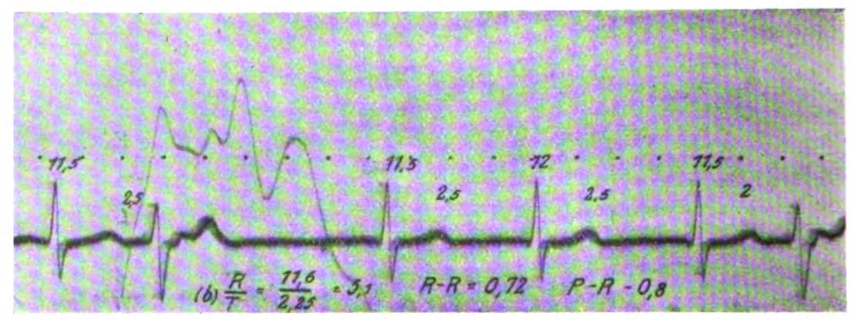
Bei dem für nervöse Reize des Gefässsystems sehr zugänglichen Kranken war im Gegensatze zum Kohlensäurebade 10 Minuten nach einem einfachen kühlen Bade eine Reaction mit keinem der verwendeten Prüfungsmittel, auch nicht mit Hilfe des Elektrocardiogramms, nachweisbar.

5. Me., Bierfahrer, 45 Jahre. Invalide. Lebercirrhose ohne Stauungen, Arteriosklerose, systolisches Mitralgeräusch, Depressionszustände; Wassermannsche Reaction 0; Lid- und Fingertremor. M. leidet unter einer zeitweise verstärkt auftretenden extrasystolischen Aryhthmie (Curve 2a und 2b).

Currven 2a und 2b. Pat. Me.



Vor dem Bade.



6 Minuten nach dem ersten Kohlensäurebade von 32°; 15 Minuten Dauer.

In beiden Curven: Geschwindigkeit 40 mm in der Secunde; Zeitschreibung 0,2 Secunden. Empfindlichkeit des Systems: 1 mm Ausschlag = $0{,}7 \cdot 10^{-8}$ A.

15. 9. 1913. 1. Bad. Temperatur 32,5°. Dauer 15 Minuten.

	Puls	Blutdruck	I (mm)	F (mm)	I/F
Abl.-Elektr. vor dem Bade . . .	96 regelm.	135—175	11,4	3,3	3,4
„ „ nach „ „ . . .	stark unregelm.	140—175	11,6	2,25	5,1

Siehe Curve, Abb. 1.

Ergebnis. 10 Min. nach dem Bade: Bad schlecht vertragen, Herzklopfen, unregelmässiger Puls infolge gehäufter Bigeminie (vgl. Curve), der vorher rhythmische Puls ist irregulär geworden infolge zeitweise zwischen die normalen Perioden eingestreuter vorzeitiger Schläge vom Typus der Extrasystolen A. Keine wesentliche Aenderung des Blutdrucks. Elektro-

cardiogramm: 10 Minuten nach dem Bade ist in den vergleichbar gebliebenen Normalperioden die Höhe der Initialzacke nicht verändert, aber die Finalschwankung ist stark erniedrigt, also der Quotient I/F grösser als vorher.

6. Po., Kaufmann, 24 Jahre. Klagen über Erregtheit, Müdigkeit, zeitweises Herzklopfen. Herz ohne krankhaften Befund. Lidflattern, Fingerzittern, gesteigerte Sehnenreflexe. Wassermannsche Reaction 0.

10. 10. 1913. 1. Bad. Temperatur 32,5 °. Dauer 15 Minuten.

	Puls	Blutdruck	I (mm)	F (mm)	I/F
Abl.-Elektr. vor dem Bade	70	117—181	10,6	4,2	2,5
„ „ nach „ „	64	117—185	10,9	4,2	2,5

Lungengrenzen: Rechts unverändert, links $^1/_2$ cm nach unten.

Ergebnis: Bad ohne jede Beschwerde vertragen. 10 Minuten nachher: Lungengrenzen kaum verändert, Puls kaum verlangsamt, Blutdruck unverändert. Elektrocardiogramm ist durch das Bad 10 Minuten später nicht beeinflusst.

Die drei letzten Beispiele zeigen in ihrem Verhalten gegenüber den Kohlensäurebädern eine andere Reaction als die ersten. Klinisch bilden sie eine gesonderte Gruppe, dort standen im Vordergrunde die Zustände von Herzmuskelschwäche, hier wird das klinische Bild bestimmt von Beschwerden, die mit Störungen der Innervation der Kreislaufsorgane zusammenhängen.

Die Kranken mit Herz- und Gefässneurosen antworten anders auf den Reiz des Kohlensäurebades, als die mit einer Herzmuskelschwäche und intacter Innervation.

Der Fall von chronischem Alkoholismus (5), der mit starker Bigeminie und Herzbeschwerden noch 10 Minuten nach dem Bade reagierte, hatte keine Anzeichen einer besonders hoch einzuschätzenden Insufficienz des Herzmuskels, und sicher hatten einzelne der früher mitgeteilten Fälle erheblichere Kreislaufschwäche als er. Er bot keinen Herzbefund, der ihn an sich ungeeignet für die Behandlung von vornherein erscheinen liess. Das Bad löste bei ihm einen offenbar rein nervös vermittelten Anfall von gehäufter Bigeminie aus. Dabei ist der Blutdruck kaum verändert, aber das Elektrocardiogramm zeigt neben der erwähnten Extrasystolie bei unveränderter Initialzacke eine Verkleinerung der Finalschwankung, also ein anderes Verhalten als die Fälle von Herzmuskelschwäche und intacter Innervation.

Auch die übrigen Fälle dieser Gruppe von Herzneurosen zeigen kein einheitliches reactives Verhalten nach dem Bade. Die Bäder werden gut vertragen, aber ihr Einfluss ist unvollständig und wenig ausgiebig: so wird 10 Minuten nach dem Bade der Blutdruck **nicht** gesteigert gefunden, er ist, wenn überhaupt, nur vorübergehend beeinflusst worden. Regelmässiger ist anzutreffen die Verlangsamung des Herzschlages und die inspiratorische Einstellung der Lungengrenzen. Das Elektrocardiogramm bleibt in einem Falle unbeeinflusst, bei einem anderen Kranken sind die Erhebungen nach dem Bade niedriger gezeichnet, aber hier fällt auf, dass die Finalschwankung im Verhältnis mehr verkleinert ist als die erste Kammerzacke, und dass dadurch der Quotient I/F grösser geworden ist.



Die Aenderungen des Elektrocardiogramms durch das Bad in ihrer Beziehung zur Aenderung des Leitungswiderstandes der Haut.

Der Analyse der Elektrocardiogramme ist bisher zu Grunde gelegt worden die Ausmessung der Ausschläge nach Millimetern Höhe. Es genügt aber nicht, auf diese Feststellung sich zu beschränken. Um die gewonnenen Werte einer Deutung zuzuführen, ist es geboten, eine weitere physikalische Controlle des Elektrocardiogramms einzuführen: die Bestimmung der Widerstände im Ableitungskreise vor und nach dem Bade. Das Niveau der Curven wird durch die Widerstände im Stromkreise bestimmt, und es frägt sich nun, wie weit die kühlen Kohlensäurebäder imstande sind, die elektrische Leitfähigkeit der Haut zu ändern. Die Leitfähigkeit hängt von der Durchfeuchtung der Epidermis ab, und diese wird im wesentlichen beherrscht von der Tätigkeit der Schweissdrüsen. Hier müsste wahrscheinlich der Einfluss der Kohlensäurebäder angreifen.

Diese Function und ihre Aenderung durch die Badeprocedur bei Herzschwächezuständen und bei Herzneurosen zu bestimmen, ist an und für sich von klinischem Interesse, und ist ein nutzbarer Beitrag zur Analyse der Mechanik des Bades.

Kellermann (9) hat gefunden, dass Wärmeproceduren den Leitungswiderstand des menschlichen Körpers gegen den galvanischen Strom herabsetzen, während Kaltproceduren eher geeignet sind die Widerstände der Epidermis zu erhöhen. Die Methodik der Messung (20 Volt und polarisierbare Elektroden) bei der Prüfung sind ebenso, wie bei den früheren Untersuchungen über den Leitungswiderstand der Haut (Stinzing, Jolly, Martius) zu sehr verschieden von der hier verwendeten, um eine Vergleichung der Ergebnisse ohne weiteres zu gestatten.

Darüber hinaus war es für die Deutung der Herzcurven geboten, diesen Weg zu gehen. Denn im Fortgang der Untersuchungen mehrten sich die Schwierigkeiten, aus den blossen Messungswerten gesetzmässige Beziehungen zu gewinnen. Das zeigte sich weiterhin bei der zweifachen Ableitung von Arm und Brust und der Vergleichung ihrer Werte und stellte sich als notwendig heraus bei der Prüfung von Kranken, deren Krankheitsbild und Reactionsweise durch ein nervöses Moment bestimmt wurde.

Der Elektrocardiograph, die bei diesen Untersuchungen verwendete Schleife des Apparates von Siemens & Halske, ist ein Strom-Messinstrument. Die Schleife wird in der Technik als rasch und zuverlässig arbeitendes Ampèremeter bei Wechselstrommessung verwendet. Die Millimeter der Ausschläge auf der Curve sind in Ampère ohne weiteres zu lesen, wenn der Ampèrewert eines Millimeterausschlages der Schleife bei der für den Versuch eingestellten Empfindlichkeit des Systems durch Eichung bestimmt ist.

Die Stromstärke und ihr graphischer Ausdruck, das Elektrocardiogramm, ist nach dem Ohmschen Gesetz ($e = i \cdot r$) umgekehrt proportional dem Widerstande im Ableitungskreise. Die jedesmalige Bestimmung der Widerstände gibt also einen Anhalt dafür, in welchem Ausmasse Vergrösserungen oder Verkleinerungen nach dem Bade zu erwarten sind, und weiter ein



Urteil, ob darüber hinaus und davon unabhängig, Beeinflussungen stattgefunden haben.

Das Siemens & Halskesche Instrument enthält eine Messeinrichtung: an den Ableitungskreis wird eine Spannung von 1,5 Volt angelegt und die Stromstärke abgelesen, dann ist $r = e/i$.

Wesentliche Störungen durch Polarisation kamen bei den benutzten Elektroden und der Controlle durch Stromwendung im besonderen Ausmasse nicht vor. In Fällen, wo der Zeiger des Ampèremeter bei der Einschaltung und Durchströmung nicht sofort ruhig stand, sondern je nach der Stromrichtung zunächst langsam stieg oder fiel, wurde nach dem Stillstand, zuweilen erst nach 2—3 Minuten, abgelesen, und bei verschiedenen Zahlen in verschiedener Stromrichtung der Mittelwert genommen. Grössere Schwierigkeiten entstehen zuweilen bei Basedow, aber diese Fälle werden in der Zusammenstellung hier nicht berücksichtigt.

Es müssen zu der Frage der Widerstandsbestimmung zunächst einige Bemerkungen gemacht werden. Es ist klar, dass der Wert, der als Widerstand der Haut bestimmt wird, zunächst unmittelbare Geltung nur hat für die Stromart und Stromstärke, mit der gearbeitet wird.

Die Grösse, die in Ohm berechnet und als Widerstand des im Kreise liegenden Menschen bezeichnet wird, wechselt je nach der angewendeten Methodik.

Für die Analyse des Elektrocardiogramms wäre der theoretisch richtige Wert derjenige, der mit Strömen gewonnen wird von ähnlicher Stärke, Spannung und Richtung, wie sie dem Elektrocardiogramm eignen und die sich auf den gleichen Bahnen bewegen. Ein solcher Wert ist zunächst ein Idealwert. Die Widerstandswerte, deren Ermittlung leicht und genau gelingt, werden mit Strömen gewonnen, die sich wesentlich von denen des Elektrocardiogramms unterscheiden. So auch die hier angewendete Messmethode. Es wurde ein constanter Strom von 1,5 Volt Spannung mit unpolarisierbaren Elektroden an den Ableitungskreis vom Menschen gelegt. Es ist dabei wohl zu bedenken, dass in dem complicierten Elektrolyten, dem menschlichen Körper und seinen Hautdecken mit ihren Eigenströmen, Reactionserscheinungen und elektrische Spannungen ausgelöst werden.

Aber diese Werte, die mit dem constanten Strom von 1,5 Volt Spannung erhalten wurden, haben dennoch einen relativen Wert. Den Beweis gibt ein Vergleich mit verschiedenen Messmethoden an demselben Menschen und unter gleichen Bedingungen. Verglichen wurde mit der Kohlrauschschen Telephonmethode mit schwachem Wechselstrom. Dabei ergab sich, dass die Werte ziemlich weit von einander entfernt lagen. Die Unterschiede sind wesentlich, Näheres bleibt einer weiteren Mitteilung vorbehalten.

Zweitens aber ergab sich, dass die bei verschiedenen Kranken gewonnenen Zahlen in einer recht genauen Proportion zu einander stehen, so dass man sagen kann, die Nulllinie ist bei beiden Messmethoden verschieden, aber die über derselben aufgetragenen Grössenwerte sind unter einander vergleichbar, denn sie verschieben sich in dem gleichen

Verhältnis. Ein Vergleich der Ohmzahlen bei der einen und bei der anderen Messung bei verschiedenen Kranken gibt die gleichen Verschiebungen und zwar gleich nicht nur in der Richtung, sondern auch annähernd gleich in der Stärke wenigstens innerhalb der hier in Frage kommenden Ohmgrössen.

Für die in dieser Arbeit verwendeten Zahlen gilt also Folgendes:

Die Zahlen entsprechen nicht den Grössenwerten, die bei der Schreibung des Elektrocardiogramms als Widerstand anzunehmen sind, in absolutem Masse. Dagegen sind sie brauchbar im relativen Sinne zur Beurteilung der Richtung und des Umfanges, in der sich die Widerstände im Ableitungskreise durch das Bad verändert haben. Mehr wurde von diesen Werten bei diesen Untersuchungen nicht verlangt. Weitere Prüfungen werden darüber aufzuklären haben, welche der verschiedenen Messmethoden des Körperwiderstandes diejenige ist, die den wirklichen Verhältnissen bei der Schreibung des Elektrocardiogramms am nächsten kommt.

Die erhaltenen Werte für die Widerstände vor und nach dem Bade können einen gewissen Anspruch auf Zuverlässigkeit machen. Für die vorliegende Frage sind sie geeignet, scheinbar unvereinbare Befunde zu klären und Beiträge zu liefern für die Hautreaction von Herzkranken.

Es seien einige in dieser Art untersuchte Fälle mitgeteilt.

7. Mü., Steinträger, 42 Jahre. Myodegeneratio cordis, Potatorium und schwere Körperarbeit. Seit 3 Wochen leichte Oedeme und Kurzatmigkeit bei der Arbeit. Herz nach beiden Seiten mässig verbreitert, systolisches Mitralgeräusch, Lebercirrhose, Pulsus irregularis perpetuus bei normalem Kammerelektrocardiogramm. Bei ruhigem Leben im Krankenhause keine Beschwerden.

17. 12. 1913. 1. Bad. Temperatur 32⁰. Dauer 15 Minuten.

	Puls	Blutdruck	Widerstand	I (mm)	F (mm)	I/F
Vor dem Bade	64 irr.	91—60	—	—	—	—
Nach „ „	66 irr.	94—60	—	—	—	—
Abl. I vor dem Bade	—	—	4800 Ω	13,4	5,9	2,2
„ I nach „ „	—	—	4800 Ω	14,1	7,5	1,8
„ Brustelektr. vor dem Bade	—	—	6000 Ω	10,1	3,3	3,0
„ „ nach „ „	—	—	3700 Ω	20,6	6,5	3,0

Ergebnis: Bad ohne Beschwerden vertragen. 10 Minuten nach dem Bade sind Puls und Blutdruck kaum beeinflusst. Beachtungswert ist die Verschiedenheit der Hautreaction an Arm und Brust, die Brusthaut reagiert stark durch Widerstandsverminderung, die Armhaut überhaupt nicht. Die Ursache ist vielleicht die jahrelang geübte Gewohnheit, mit entblössten Armen im Freien zu arbeiten.

Hieraus ergibt sich der Wert der Hautwiderstandsmessung für das Lesen des Elektrocardiogramms: bei Armableitung Initialzacken kaum verändert, bei Brustableitung verdoppelt im Sinne der Herabsetzung der Widerstände durch das Bad.

Als gute und zweckentsprechende Reaction der Haut muss nach weiter unten mitzuteilenden Befunden eine Erhöhung der Widerstände bezeichnet werden. In diesem Falle ist die Hautreaction eine nicht erwünschte. Die Fehlreaction dieses Bades zeigt sich ferner an in dem Elektrocardiogramm: die Finalschwankung ist in Ableitung I wenig höher



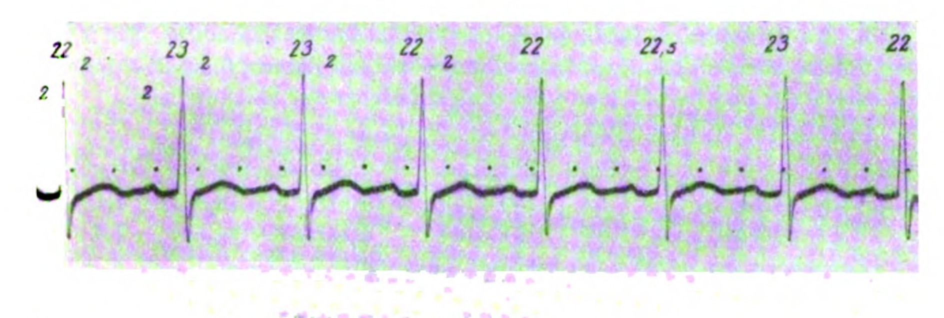
geworden, in Abl.-Elektr. in dem gleichen Verhältnis erhöht wie die Initialzacke, so dass der Ventrikelquotient einmal nur einen wenig kleineren Wert zeigt als vor dem Bade, das andere Mal aber gleich geblieben ist.

Es lässt sich also sagen, dass das Kohlensäurebad, wie übrigens nicht selten gerade bei Lebercirrhose, eine unzweckmässige Reaction auslöst, und bei diesem Kranken eine nicht angezeigte Bäderprocedur ist, die keinen Erfolg verspricht. Der weitere klinische Verlauf bestätigte diese Ueberlegung.

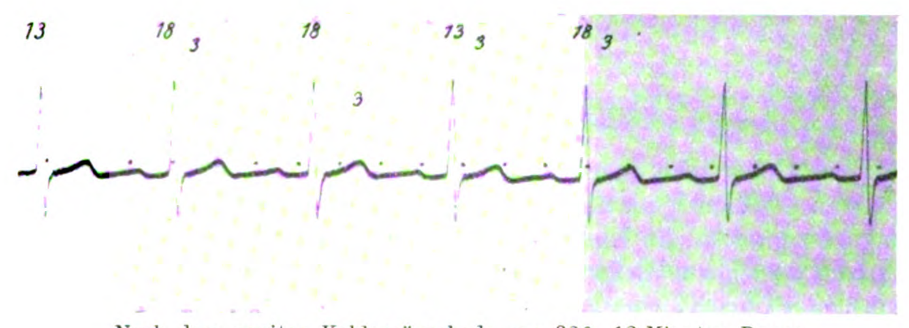
Der nächste Fall zeigt die starke und nachhaltige Badewirkung am reactionsfähigen Kranken.

8. Kr., kräftiger Schankkellner, 23 Jahre. Starkes Potatorium, Myoinsufficienz, grosse Oedeme, schwere Cyanose bei der Aufnahme; durch Digitalisierung schnell gebessert. Seit 14 Tagen ohne Digitalis, bei ruhiger Lebensweise keine Beschwerden (Curve 3a und 3b).

Curven 3a und 3b. Pat. Kr.



Vor dem Bade.



Nach dem zweiten Kohlensäurebade von 32°; 12 Minuten Dauer.
In beiden Curven: Geschwindigkeit 40 mm in der Secunde; Zeitschreibung 0,2 Secunden.
Empfindlichkeit des Systems: 1 mm Ausschlag $= 0{,}0 \cdot 10^{-8}$ A.

18. 12. 1913. 2. Bad. Temperatur 32°. Dauer 12 Min.

	Puls	Blutdruck	Widerstand	A (mm)	I (mm)	F (mm)	I/F	A-I
Vorher	96	150—160	6000 Ω	2	23	2	11,5	0,17 Sec.
Nachher	80	164—180	8400 Ω	1,5	18,5	3	6	0,20 „

Lungengrenzen rechts unverändert, links 1 cm nach unten verschoben.

Ergebnis: Bad gut vertragen. 10 Minuten nachher: Puls verlangsamt, Blutdruck gesteigert, Lungengrenzen nicht verschoben, Haut-



widerstand erhöht. Elektrocardiogramm: Vorkammerschwankung und Initialzacke niedriger, Finalschwankung höher als vor dem Bade, also Ventrikelquotient kleiner geworden. Dabei ist zu beachten die Verlängerung der Ueberleitung von Vorkammer zu Kammer: A-I von 0,17 Sec. auf 0,20 Sec., also negative dromotrope Vaguswirkung.

Reactionen in dieser Stärke werden in der Regel nur von den ersten Bädern ausgelöst, im weiteren Verlauf schwächt die Wirkung sich ab, wofür auch dieser Fall einen Beleg gibt:

29. 12. 1913. 6. Bad. Temperatur 32°. Dauer 15 Min.

	Puls	Blutdruck	Widerstand	A (mm)	I (mm	F (mm)	I/F
Abl.Elektr. vorher	86	128—163	6000 Ω	3	37	5,5	6,7
„ „ nachher	80	132—174	7500 Ω	2	37	7,5	5

Lungengrenzen rechts verändert, links 1 cm tiefer.

Die Beeinflussung ist nicht so stark, wie oben beschrieben, aber im gleichen Sinne ausgefallen.

9. B., Reisender, 44 Jahr. Lebercirrhose, Alkoholismus chronicus. Seit 5 Jahren öfter Anfälle von Gelbsucht mit Schwellungen an den Füssen, im Leib. Leber und Milz vergrössert und hart fühlbar. Bei ruhiger Lebensweise beschwerdefrei.

9. 12. 1913. 1. Bad. Temperatur 33,5°. Dauer 12 Minuten.

	Puls	Blutdruck	Widerstand	I (mm)	F (mm)	I/F
Abl.-Elektr. vorher . . .	80	130—178	15000 Ω	19,3	4,4	4,4
„ „ nachher . . .	84	154—183	4500 Ω	24,8	7,8	3,2

Lungengrenzen rechts nicht geändert, links um 1/2 cm tiefer.

24. 1. 1914. 17. Bad. Temperatur 32°. Dauer 15 Minuten.

	Puls	Blutdruck	Widerstand	I (mm)	F (mm)	I/F
Abl.-Elektr. vorher . . .	72	144—170	4700 Ω	18,8	5,0	3,7
„ „ nachher . . .	72	140—177	8200 Ω	15,3	4,1	4,0
„ I vorher	—	—	3700 Ω	25	10	2,5
„ I nachher	—	—	5300 Ω	21	8	2,6

Lungengrenzen beiderseits um 2 cm tiefer getreten.

Ergebnis: Die ersten Bäder werden schlecht vertragen, bei den späteren Gewöhnung an den Reiz. Während der fortgesetzten Bäderbehandlung bessern sich die Klagen — Beklemmungsgefühle und Herzangst — und das allgemeine Befinden. 10 Minuten nach dem ersten schlecht vertragenen Bade eine anscheinend unzweckmässige Reaction: Puls rascher, aber Blutdruck gesteigert, Lungengrenzen nicht verschoben, der vorher sehr hohe Hautwiderstand nach dem Bade viel niedriger. Elektrocardiogramm: Dadurch beeinflusst sind beide Kammererhebungen nachher grösser als vorher, aber die Finalschwankung mehr, so dass I/F verkleinert.

10 Minuten nach dem 17. beschwerdelos vertragenen Bade: Puls und Blutdruck unbeeinflusst, dagegen der Hautreflex normal, d. h. die Widerstände erhöht. Elektrocardiogramm: dementsprechend erniedrigt und zwar in beiden Ableitungen. Diesmal hat sich aber die Finalschwankung noch mehr verkleinert und dadurch ist der Quotient I/F grösser als vor dem Bade.



Auch in diesem Falle von Lebercirrhose mit Herzschwäche erscheint angesichts des mangelhaften Herzreflexes der Nutzen der Badekur fragwürdig.

10. M., Locomotivführer, 37 Jahre. Mitral- und Aorteninsufficienz nach Gelenkrheumatismus vor 3 Jahren, seit 3 Monaten Herzklopfen und Kurzatmigkeit, keine Schwellungen. Wassermannsche Reaction 0.

24. 1. 1914. 3. Bad. Temperatur 33,5°. Dauer 15 Minuten.

	Puls	Blutdruck	Widerstand	A (mm)	I (mm)	F (mm)	I/F
Vorher	86	136—140	5300 Ω	2,6	28,8	4,8	6
Nachher	86	135—140	6300 Ω	2,1	20,2	3,9	5

Lungengrenzen beiderseits um 2 cm nach unten verschoben.

Ergebnis: Bäder gut vertragen. 10 Minuten nachher: Puls und Blutdruck gut vertragen, Lungengrenzen nicht verschoben. Widerstand erhöht. Elektrocardiogramm: daher in sämtlichen Erhebungen niedriger, da F weniger erniedrigt ist als I, ist der Quotient I/F kleiner als vorher.

In diesem Falle ist 10 Minuten nach dem Bade die Reaction der Haut und des Elektrocardiogramms nachweisbar, dagegen nicht die des Pulses und der Atmung, die also hier, wenn überhaupt beeinflusst, labiler ist.

11. Th., Lehrling, 16 Jahre. Neuropath, dauernd beschleunigter Puls, zeitweises Herzjagen. Kleines Herz im Röntgenbilde.

10. 1. 1914. 4. Bad. Temperatur 31°. Dauer 15 Minuten.

	Puls	Blutdruck	Widerstand	I (mm)	F (mm)	I/F
Abl.-Elektr. vorher	102	125—162	6600 Ω	18,1	4,6	4
„ „ nachher . . .	104	125—165	7500 Ω	15,1	3,1	5
„ I vorher	—	—	5700 Ω	20,5	6,8	3
„ I nachher	—	—	5900 Ω	18,5	6,0	3

Lungengrenzen links unverändert, rechts um ½ cm nach unten verschoben.

Ergebnis: Bad ohne Beschwerden vertragen. 10 Minuten nach dem Bade Puls und Blutdruck nicht beeinflusst. Elektrocardiogramm: entsprechend der Zunahme des Hautwiderstandes niedriger und zwar in Abl. I in beiden Kammererhebungen gleichsinnig, also I/F unverändert geblieben, in Abl.-Elektr. nach dem Bade F kleiner als I, daher I/F grösser geworden.

In diesem Falle von Herzneurose ist 10 Minuten nach dem Bade abgesehen von der Hautreaction eine Beeinflussung nicht nachweisbar.

Alle die von der Reaction des Herznervensystems abhängigen Aenderungen werden vermisst; aus diesem Fehlen einer Beeinflussung ergibt sich der Schluss, dass der Kranke für eine Behandlung mit Kohlensäurebäder ungeeignet ist, was auch die klinische Beobachtung zeigte.

Bei der letzten Reihe von Beispielen waren bei der Aufnahme des Elektrocardiogramms die Widerstände im Ableitungskreise bestimmt worden.

Mit der Messmethode wurden bei den verschiedenen Kranken für den Leitungswiderstand Werte von recht verschiedener Grössenordnung ermittelt. Jeder Kranke hat seine individuellen Werte und seine individuellen Schwankungen.

Die Bestimmung der Widerstände ist wichtig, denn es zeigt sich durchgehends, dass sie die Höhe der Ausschläge des Elektrocardio-



gramms ganz wesentlich bestimmen. Es zeigt sich weiter, dass die Kohlensäurebäder eben diese Hautwiderstände fast regelmässig und in starker und nachhaltiger Weise beeinflussen.

Zumal bei Kranken mit Herz- und Gefässneurosen und bei solchen, die das Bad schlecht vertragen, werden ungewöhnliche Grössenänderungen des Elektrocardiogramms aufgezeichnet, die verständlich werden, sobald das ungewöhnliche Verhalten der Hautwiderstände dabei berücksichtigt wird. So war in einem Falle der Widerstand vor dem Bade abnorm gross und in anderen Fällen wurde er durch die Procedur im Sinne eines „Abreagierens" geändert und auffallend verkleinert. Unerwartete Aenderungen des Elektrocardiogramms bei manchen Kranken mit chronischem Alkoholismus und mit vasomotorischen Neurosen werden durch diese Hautreaktionen erklärt.

Wird mit verschiedenen Ableitungen an demselben Kranken gearbeitet, so ist, wie die Erfahrung lehrt, mit der Möglichkeit zu rechnen, dass über der Brust und an den Armen der Hautwiderstand nicht im gleichen Sinne verändert wird, was dann ungleichsinnige Aenderungen der beiden Elektrocardiogramme zur Folge hat.

Jedenfalls zeigen die mitgeteilten Beispiele, dass das kühle Kohlensäurebad die ausgesprochene Eigenschaft hat, bei vielen Kranken den Leitungswiderstand der Haut nachhaltig und noch 10 Minuten nachher zu beeinflussen. In dieser Beeinflussung spiegelt sich wieder die Aenderung der Function der Schweissdrüsen, von der die Durchfeuchtung der Epidermis wohl im wesentlichen abhängt. So reiht sich die Reaction auf die Leitfähigkeit der Haut als ein bedeutsames Glied in die Reihe der übrigen Reactionen des Bades ein.

Die Abhängigkeit von dieser Reaction zeigen sämtliche Erhebungen des Elektrocardiogramms, aber am besten das elektrische Aequivalent der Vorhofzuckung und die erste Kammerzacke, während bei der Finalschwankung andere ändernde Einflüsse vielfach überwiegen. Auf dieses Hervortreten besonderer ändernder Einflüsse auf die zweite Kammererhebung weist ja bereits die Veränderung hin, die der Quotient I/F nach dem Bade zeigte.

Aufstellung verschiedener Reactionstypen und deren Bedingtheit durch die Art der nervösen reflectorischen Ansprüchsfähigkeit des Herzens und der Gefässe.

Auf Grund der an Herzkranken gewonnenen Erfahrungen lassen sich aus den geprüften Functionen gewisse Reactionsformen aufstellen und zu Reactionstypen ordnen. Als solche lassen sich charakterisieren: Die Reactionsweise der für die Behandlung im klinischen Sinne gut geeigneten Fälle von Herzmuskelschwäche. Hier ist wieder zu unterscheiden die Beeinflussung durch die ersten Bäder und durch die späteren Bäder. Das Bad löst hier, wenn auch in wechselnder Stärke, so doch in bestimmter Richtung eine Reihe von Reflexen aus. Davon ist abzugrenzen diejenige Form der Beeinflussung, die sich bei Kranken findet, deren klinisches Bild von nervösen Störungen der Kreislaufsorgane bestimmt



wird. Hier werden die nervösen Reflexe nicht nur unvollständig und wenig nachhaltig, sondern auch vielfach nach anderer Richtung ausgelöst. Es ist selbstverständlich, dass bei der häufigen Vereinigung organisch und nervös bedingter Herzbeschwerden die Typen sich vielfach verwischen. Man hat ferner zu berücksichtigen, dass ein ungewöhnlicher Reactionsverlauf und eine Umformung der Reflexe auch bei denjenigen Kranken mit schwachem Herzmuskel zu erwarten ist, bei denen die durch das Bad gesetzte Anstrengung die Schwelle der Leistungsfähigkeit des Gefässapparates überschreitet.

Einer im klinischen Sinne günstigen Beeinflussung des Kranken entspricht etwa der folgende Reactionstypus:

Innerhalb der Frist von etwa 10 Minuten nach einem wirksamen kühlen Kohlensäurebade ist der Puls um 10—20 Schläge in der Minute verlangsamt, der Blutdruck um 10—20 mm Quecksilber erhöht. Die unteren vorderen Lungengrenzen sind um etwa 2 cm nach unten verschoben. Die mittlere Atmungsstellung der Lungen ist eingestellt auf eine inspiratorische Dauerstellung; der durch den Reflex auf das Atemcentrum vermittelte Tiefstand des Zwerchfells hat eine Aenderung der Herzlage zur Folge, die Herzachse wird steiler gestellt und mehr nach vorn gerichtet.

Der galvanische Leitungswiderstand der Haut ist grösser geworden, bis zu 50 pCt. des ursprünglichen Wertes.

Das Elektrocardiogramm spiegelt diese Widerstandserhöhung im Ableitungskreise wider und zeigt eine kleinereVorkammerzacke und eine kleinere erste Kammerzacke. Dieser im Sinne einer Verkleinerung wirkende Einfluss des Bades wird aber bei der zweiten Kammererhebung, der Finalschwankung, überkompensiert. Denn die Finalschwankung ist entweder absolut grösser als vor dem Bade oder sie ist wenigstens im Verhältnis zur Aenderung der übrigen Erhebungen des Elektrocardiogramms vergrössert. — Die typische Wirkung des Kohlensäurebades bei einem klinisch günstig beeinflussten Herzkranken ist also die Vergrösserung der Finalschwankung am Elektrocardiogramm.

Die Erhöhung der Finalschwankung zeigen Herzkranke ebenso wie Herzgesunde nach einer zweckmässig dosierten körperlichen Arbeit, doch ist sie dabei meist verbunden mit einer Verminderung des Hautwiderstandes wohl infolge der Anregung der Schweissdrüsentätigkeit. Das Elektrocardiogramm verzeichnet dann eine Vergrösserung sämtlicher Erhebungen gleichzeitig mit der bedeutenderen Erhöhung von F. Weiterhin unterscheidet sich die spezifische Badewirkung von der gewöhnlichen Körperübung dadurch, dass sie einen starken Vagusreiz am Herzen auslöst. Diese nachhaltige reflectorische Vagusreizwirkung zeigt sich nicht nur in der negativ chronotropen Componente der Herzwirkung des Vagus an, sondern auch in einer negativ dromotropen auf die Ueberleitung von Vorhof zu Kammer, die verzögert wird.

Aus den Untersuchungen ergibt sich weiterhin, dass die geschilderten typischen Beeinflussungen nach den ersten Bädern am stärksten sind, was auch Waledinsky bereits in seinen Tierversuchen gefunden



hatte. Im Laufe einer länger fortgesetzten Bäderreihe werden in der Regel die Unterschiede vor und nach dem Bade geringer, die gleiche Procedur löst dann weniger energische und weniger nachhaltige Reflexe aus. Die Abstumpfung und Gewöhnung zeigt sich ebenso am Elektrocardiogramm wie an den übrigen geprüften Functionen, jedoch in ungleichem Masse. So reagiert der Hautwiderstand immer wieder in der früheren Stärke, ebenso das Atemcentrum mit seiner inspiratorischen Einstellung der unteren Lungenränder. Dagegen lassen die Herzwirkungen an Stärke und Dauer nach: es vermindern sich die Vagusreizwirkungen, ferner auch die Blutdrucksteigerung und am Elektrocardiogramm die Höhenzunahme der zweiten Kammerschwankung.

Abweichungen von dem geschilderten Verhalten treten, soweit die Beobachtungen reichen, häufig auf bei Herzkranken, die in ihrem nervösen Reflexmechanismus auch sonst Abweichungen vom normalen Verhalten boten. Durch nervöse Labilität fallen unter den hier untersuchten Herzkranken einzelne jugendliche Kranke mit Klappenfehlern auf und ältere Kranke mit Lebercirrhose.

So hatte ein Kranker, dessen geklagte Beschwerden und dessen Bigeminie nach dem Bade erheblich zugenommen hatten, keine Widerstandserhöhung und zugleich eine erniedrigte Finalschwankung. Aber es gehen in diesen Fällen subjective Empfindungen und objectiver Befund nicht immer Hand in Hand. Zuweilen war in diesen Fällen 10 Minuten nachher eine geringe Elektrocardiogrammreaction nachweisbar, aber es fehlten Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung, so bei den Kranken mit Aorteninsufficienz. Gegensätzliche Ausschläge gaben die reinen Fälle von Herzneurose. Man kann hier des öfteren von einem Abreagieren sprechen. Das äussert sich einmal in der subjectiven Reaction: das Bad ist unbekömmlich, als seine Folge werden Erregtheit und schlechter Schlaf angegeben. Objectiv werden 10 Minuten nach dem Bade deutliche und einheitliche Wirkungen an Puls, Blutdruck und Elektrocardiogramm nicht angetroffen. Nur der Hautwiderstand ist in der Regel, wie es der Norm entspricht, erhöht, bisweilen aber an den verschiedenen Ableitungsstellen ungleichmässig beeinflusst; am Elektrocardiogramm findet man an der Finalschwankung keine oder keine nennenswerten Grössenverschiebungen gegenüber den übrigen Zacken.

Im allgemeinen lässt sich aus den Untersuchungen feststellen, dass zwischen dem klinisch zu beobachtenden günstigen Einfluss des Bades und der Stärke der geprüften Reactionen, im besonderen auch des Elektrocardiogramms, ein gewisser Zusammenhang besteht. Bei organisch Herzkranken, die Nutzen von dem Bade haben, lassen sich typische Reactionserscheinungen feststellen, bei den anderen Kranken dagegen, und vornehmlich bei den Herzneurosen werden diese Reactionen nicht oder gering ausgeprägt oder gegensätzlich geändert gefunden. In diesem Zusammenhange erweist sich das Elektrocardiogramm mit seiner Aenderung der Finalschwankung als ein gewisser Massstab für das Eintreten der Herzwirkung des Kohlensäurebades.



Das Verhältnis der Voltzahlen der Elektrocardiogramme vor und nach dem Bade.

Es ist gezeigt worden, dass an den Aenderungen der Vorkammerzacken und an den Höhenunterschieden der Kammeranfangszacken eine äussere Bedingung der Schreibung, nämlich der jeweilige Ableitungswiderstand, mit besonderer Deutlichkeit zum Ausdruck kommt. Die Widerstandsänderung ist aber nicht der einzige mittelbar beeinflussende Umstand, mit dem bei der Ableitung zu rechnen ist.

Daneben ist noch für eine grössere Zahl der Fälle zu berücksichtigen, dass durch das Bad der Zwerchfellstand erniedrigt wird, wodurch die Lage des Herzens zu den Ableitungsstellen sich mehr oder weniger verschiebt.

Der Anteil der Widerstandsänderung kann nun für die vergleichende Betrachtung dadurch ausgeschaltet werden, dass aus dem Product Ampèrezahl und Ohmzahl die Voltzahlen des Elektrocardiogramms dargestellt und in die Rechnung gesetzt werden.

Der mit dem constanten Strom von 1,5 Volt Spannung ermittelte Widerstand der Hautdecken entspricht nicht der Ohmzahl, bei der das Elektrocardiogramm des Kranken geschrieben worden ist. Auch das Product aus der so gewonnenen Ohmzahl mit der Ampèrezahl der Zacken ist nicht die wahre Voltzahl des Elektrocardiogramms, aber es gestattet für den Vergleich vor und nach dem Bade einen Schluss auf die Richtung und die Stärke, in der sich die Voltzahlen gegen einander verschoben haben.

Unter dieser Beschränkung schien es von Nutzen für die Analyse des Elektrocardiogramms, bei einigen der untersuchten Kranken diese (relativen) Voltwerte zu berechnen und nebeneinander zu stellen.

I. Starke Beeinflussung des Elektrocardiogramms bei klinisch ausgiebiger Badreaction.

Kr., 18. 12. 1913. Myoinsufficienz.

	Widerstand	A mm	A Milli-V.	I mm	I Milli-V.	F mm	F Milli-V.	I/F	
Abl.-E. vorher	6000	2	0,12	23	1,4	2	0,12	11,5	Lungengrenzen: rechts unverändert, links 1 cm nach unten verschoben.
Abl.-E. nachher	8400	1,5	0,12	18,5	1,5	3	0,25	6	
Derselbe, 29. 12. 1913.									
Abl.-E. vorher	6000	3	0,18	37	2,2	5,5	0,33	6,7	Lungengrenzen: rechts unverändert, links um 1 cm nach unten verschoben.
Abl.-E. nachher	7500	2	0,15	37	2,7	7,5	0,56	5	

II. Mässige und unvollständige Beeinflussung des Elektrocardiogramms.

Be. Aeltere Lebercirrhose und Myoinsufficienz.

	Widerstand	A mm	A Milli-V.	I mm	I Milli-V.	F mm	F Milli-V.	I/F	
Abl.-E. vorher	4700	—	—	18,8	0,9	5,0	0,23	3,7	Lungengrenzen: beiderseits um 2 cm nach unten verschoben.
Abl.-E. nachher	8200	—	—	16,3	1,3	4,0	0,32	4,0	
Abl. I vorher	3700	—	—	25,0	0,94	10,0	0,37	2,5	
Abl. I nachher	5300	—	—	21,0	1,1	8,0	0,42	2,6	
Me. Aorten- und Mitralinsufficienz. Beginnende Myoinsufficienz.									
Abl. I vorher	5300	2,6	0,13	28,8	1,5	4,8	0,25	6	Lungengrenzen: beiderseits um 2 cm nach unten verschoben.
Abl. I nachher	6300	2,1	0,13	20,2	1,2	3,9	0,24	5	



III. Geringe Beeinflussung des Elektrocardiogramms bei klinisch schlechter und unbekömmlicher Reaction.

Th., Jugendliche Herzneurose.

		Widerstand	A		I		F		I/F	
			mm	Milli-V.	mm	Milli-V.	mm	Milli-V.		
Abl.-E.	vorher	6600	—	—	18,1	1,0	4,6	0,27	4	Lungengrenzen: links unverändert, rechts ½ cm nach unten verschoben.
	nachher	7500	—	—	15,1	1,0	3,1	0,21	5	
Abl. I	vorher	5700	—	—	20,5	1,0	6,8	0,3	3	
	nachher	5900	—	—	18,2	0,96	6,0	0,3	3	

Diejenigen Zacken des Elektrocardiogramms, die ihre verschieden grossen Ausschläge vor und nach dem Bade zu annähernd gleich grossen Voltwerten ergänzen, kennzeichnen sich dadurch als wesentlich abhängig von dem Wechsel der Leitungswiderstände. An den Stellen, wo verschiedene Ampèrewerte bei der Berechnung auf ihre Voltzahl nahezu übereinstimmende Grössen ergeben, sind Zuwachs und Abnahme der Zackenhöhe als eine Function des Widerstandes erwiesen.

Bei den Fällen, die auf das Bad mit „Reaction“ antworten, lassen sich die folgenden Beziehungen der entsprechenden Voltzahlen zu einander ableiten:

Die Vorkammern zeigen keine oder nur geringe Abweichungen ihrer Voltzahlen vor und nach dem Bade. Die verschieden grossen Ausschläge auf dem Elektrocardiogramm sind also im wesentlichen verursacht durch den infolge des Bades veränderten und zwar in diesem Falle erhöhten Leitungswiderstand der Haut. Eine unmittelbare Beeinflussung der Vorkammerausschläge durch das Bad ist in diesen Fällen nur in geringem Masse eingetreten.

Ein ähnliches Verhalten zeigen die Anfangszacken der Kammern, doch ist bei ihnen häufiger eine Zunahme der Voltzahlen gegeben. Bei der Wertung dieses Zuwachses darf man nicht unberücksichtigt lassen, dass neben der Widerstandsänderung noch ein anderer, gleichfalls mittelbar wirkender Einfluss des Bades hierin zum Ausdruck kommen kann, nämlich die durch das Bad veränderte Herzlage. Mit dieser Möglichkeit muss vor allem in denjenigen Fällen gerechnet werden, wo das Zwerchfell nach Ausweis der Percussion der unteren Lungengrenzen nach unten verschoben worden war.

Infolge der Einstellung des Zwerchfells auf eine tiefere respiratorische Mittellage wird die Herzlage verändert: die Längsachse wird steiler gestellt, und mehr nach vorn gedreht. Die Herzmasse steht vorher und nachher in einem anderen Verhältnis zu den Ableitungsstellen, und die von der Herzoberfläche an die Körperoberfläche abgeleiteten Potentialdifferenzen, die das Elektrocardiogramm zusammensetzen, werden abgeändert. Dadurch können die Ampère- und die Voltzahlen in Richtung und Stärke verändert werden. Die Beurteilung ist natürlich besonders schwierig beim pathologischen Herzen. So hatte ein Kranker mit Aorteninsufficienz nach dem Bade eine Verkleinerung der Voltwerte beider Kammerzacken, zumal der Initialzacke. Aber dieser Fall zeichnet sich durch

eine unzureichende Reaction aus, denn es fehlten Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung, und nachweisbar waren nur Widerstandserhöhung der Haut und tieferer Stand des Zwerchfells, so dass der Fall vielmehr als ein Beispiel für den Einfluss der tieferen Einstellung des Zwerchfells auf die Voltzahlen des Elektrocardiogramms gelten kann. Unter diesen Umständen erscheint es angezeigt, diejenigen Fälle in erster Linie zu beachten, bei denen die Lungengrenzen sich nicht wesentlich verschoben haben.

In einem Falle mit kräftiger Badereaction und fast unverändertem Zwerchfellstand war die Voltzahl der Initialzacke etwas grösser geworden. Ueber das Verhalten dieser Zacke wäre etwa Folgendes zu sagen: Dieser Teil der Curve des Kammer-Elektrocardiogramms bringt in seinen Höhenunterschieden vorwiegend den Wechsel der Leitungswiderstände zum Ausdruck. Daneben aber zeigt der Vergleich der Voltzahlen und die Feststellung eines geringen Voltzuwachses, dass auch eine gewisse unmittelbare Beeinflussung durch das Bad vorhanden ist, die zwar nicht bedeutend ist, aber doch eine am Herzen selbst ausgelöste Badewirkung anzeigen dürfte.

Dieses gilt nun ganz besonders für die Endschwankung der Kammer. Bei der Schreibung des Elektrocardiogramms wirkt die Widerstandszunahme auf die Höhe sämtlicher Zacken erniedrigend ein, dagegen scheint die unmittelbare und eigentliche Herzwirkung des Bades, zumal für die Endschwankung der Kammer, nach der entgegengesetzten Richtung zu gehen, nämlich im Sinne einer Zunahme der Stromstärke. Bei der Endschwankung ist der Zuwachs so bedeutend, dass er den Einfluss der Widerstandszunahme übercompensiert und schon bei der Schreibung des Elektrocardiogramms auf der Curve in die Augen fällt. Sehr deutlich zeigt sich dieser Zuwachs bei der Betrachtung der Voltwerte, die ja unabhängig sind vom Wechsel des Widerstandes. Die Voltzahlen der Finalschwankung vor und nach dem Bade entfernen sich weit von einander. Bei kräftiger Badereaction beträgt die Erhöhung bis zu 100 pCt. des ursprünglichen Wertes. Diese stark erhöhten Voltzahlen werden u. a. auch bei solchen Herzkranken gefunden, bei denen die unteren Lungengrenzen nach dem Bade nicht verschoben sind; eine Aenderung der Herzlage darf also nicht verantwortlich gemacht werden für Erzeugung dieses Zuwachses.

Bei den Fällen von Herzneurose, bei denen die Reaction ausblieb, sind die Voltzahlen für sämtliche Teile des Elektrocardiogramms nicht erhöht und zuweilen etwas erniedrigt worden. Auf der Curve sind alle Zacken niedriger geschrieben. Aber darin kommt nichts weiter zum Ausdruck als die Zunahme der Widerstände im Ableitungskreise. Die Erhöhung der Voltzahl der Finalschwankung wird in diesen Fällen in der Regel vermisst.

In dem letzten Teil dieser Arbeit wurde in die Analyse des Elektrocardiogramms die Berechnung der relativen Voltzahlen eingeführt. Das hat dazu geführt, zweierlei Arten von Beeinflussungen des Elektrocardiogramms durch das Bad zu unterscheiden und abzugrenzen.



Einmal die Beeinflussung durch äussere Bedingungen: die Widerstandszu- oder -abnahme im Ableitungskreis, die die Zackenhöhe im umgekehrten Sinne ändert, und ferner die Verschiebung der Herzlage infolge der tieferen Einstellung des Zwerchfells nach dem Bade. Durch die Einführung der Voltzahlen an die Stelle der mm-Zackenhöhe konnten unter Berücksichtigung des Einflusses einer Lageveränderung des Herzens diejenigen Aenderungen des Elektrocardiogramms näher umgrenzt werden, in denen die unmittelbare und eigentliche Badewirkung zum Ausdruck kommt.

In den zur Untersuchung gelangten Fällen von Erkrankungen des Herzens wurden als unmittelbare Beeinflussungen bestimmt ein geringer Zuwachs der Voltzahl der Initialzacke und ein starker Zuwachs der Voltzahl der Finalschwankung. Diese Zunahme der Voltzahlen wurde in der Mehrzahl der auf Kohlensäurebäder kräftig ansprechenden Kranken gefunden. Die Herzcurve zeigte die Zeichen der Vagusreizung, die mehr oder weniger starke Verlangsamung der Schlagfolge und die Verzögerung der Reizleitung zwischen Vorkammern und Kammern.

Diese unmittelbaren Aenderungen des Elektrocardiogramms werden hervorgebracht durch die Erregung nervöser Herz- und Gefässreflexe im Bade und überdauern die Badeprocedur um eine gewisse Zeit. Diese Art der Erregung setzt eine normale Anspruchsfähigkeit der Herz- und Gefässnerven voraus.

Sie kommt daher nicht oder nur unvollständig zustande bei Kranken mit abnormer nervös-reflektorischer Ansprucbsfähigkeit.

Zusammenfassung.

Bei Kranken mit Herzmuskelschwäche verschiedener Ursache und bei Kranken mit vorwiegend nervösen Herzbeschwerden wurden unmittelbar vor und bis 10 Minuten nach einem kohlensauren Bade Elektrocardiogramm, Blutdruck, Leitungswiderstand der Haut und Zwerchfellstand bestimmt.

Für die klinische Betrachtung ergab sich dabei, dass die Reactionsweise der Kranken, genügende Kraft des Herzmuskels vorausgesetzt, wesentlich bestimmt wurde durch die Art der Ansprachsfähigkeit ihrer nervösen cardialen und vasomotorischen Reflexe.

Bei der Analyse des Elektrocardiogramms wurde der Versuch gemacht, zu unterscheiden zwischen den Veränderungen durch äussere Bedingungen: Widerstandszu- oder -Abnahme im Ableitungskreis und Verschiebung der Herzlage durch die tiefere Einstellung des Zwerchfells, und zwischen Aenderungen durch innere Bedingungen, den unmittelbaren und eigentlichen, durch nervöse Reflexmechanismen am Herzen ausgelösten Zustände.

Der Hautwiderstand wurde bestimmt gegen einen constanten Strom von 1,5 Volt Spannung. Die aus den Ampèrewerten der Zacken des Elektrocardiogramms und den Widerständen berechneten Voltzahlen geben nicht die absoluten Voltwerte des Elektrocardiogramms, aber sie gestatten



einen Schluss auf die Richtung und Stärke, in der sich die Voltzahlen gegeneinander verschoben haben. Gelang es damit die äussere Bedingung: Widerstandswechsel aus der Vergleichung auszuschalten, so war es nicht möglich, den Einfluss der Lageveränderung bei den mannigfaltigen Bedingungen zu fassen, die bei der Drehung und Senkung pathologisch veränderter Herzen durch tiefere Einstellung des Zwerchfells möglich sind.

Bei der Aufstellung eines Reactionstypus wurden daher die Fälle mit unveränderten unteren Lungengrenzen besonders beachtet. Herzkranke ohne besondere nervöse Störungen und mit zureichendem Herzmuskel zeigen etwa 10 Minuten nach dem Bade die folgenden Reactionen: Blutdrucksteigerung, häufig (bei fehlender Lungenstarre) Tiefertreten der unteren Lungengrenzen, erhebliche Zunahme des Leitungswiderstandes der Haut. In Abhängigkeit von der Widerstandszunahme auf der Curve des Elektrocardiogramms Erniedrigung der Vorkammerzacke und der ersten Kammerzacke, dagegen Erhöhung der Endschwankung der Kammer.

Die Voltzahlen sind für die Vorkammern nahezu unverändert, für die Initialzacke ein wenig erhöht, für die Finalschwankung bedeutend erhöht.

In diesem Verhalten der Voltzahlen kommt die unmittelbare und eigentliche Herzwirkung des Bades im Elektrocardiogramm zum Ausdruck. Hierher gehört auch die Verlangsamung der Schlagfolge und die Verzögerung der Reizleitung zwischen Vorkammern und Kammern. Bei den untersuchten Herzkranken waren die bezeichneten Reactionen durchaus nicht immer vollständig ausgebildet. Da wegen zu grosser Herzschwäche ungeeignete Kranke nicht gebadet wurden, so schien die unvollkommene Ausprägung der Reaction weniger mit der organischen Erkrankung als mit einer abweichenden nervösen Reflexerregbarkeit der Kranken in Zusammenhang zu stehen.

Kranke mit rein nervösen Herzbeschwerden zeigen etwa 10 Minuten nach dem Bade: gewöhnlich Erhöhung der Hautwiderstände, aber manchmal in ungleicher Stärke an Brust und Armen, zuweilen tiefere Einstellung des Zwerchfells. In der Regel fehlen Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung. Die Curve des Elektrocardiogramms zeigt bei Widerstandszunahme eine gleichmässige Erniedrigung sämtlicher Zacken und zumeist kaum veränderte Voltwerte, im wesentlichen also nur mittelbare Beeinflussungen des Elektrocardiogramms.

Literatur.

1. Nicolai, Ueber den Einfluss verschiedener Bäder auf das Herz. Med. Klinik. 1912. Nr. 21.
2. Rheinboldt und Goldbaum, Diese Zeitschr. 1911. Bd. 9.
3. A. Bickel, Physiologische Untersuchungen zur Bäderwirkung auf den Kreislauf. Med. Klinik. 1912. Nr. 24.
4. Rheinboldt, Ueber die Beeinflussung des Kaninchenelektrocardiogramms durch einfache Bäder und Ozetbäder von indifferenter Temperatur. Zeitschr. f. Balneologie. Bd. 4. Nr. 23.



5. Waledinsky, Einfluss der Kohlensäurebäder auf das Elektrocardiogramm. Zeitschrift f. physikal. u. diätet. Ther. Bd. 17. H. 1.
6. Strubell, Die klinische, prognostische und therapeutische Bedeutung des Elektrocardiogramms. Med. Klinik. 1912. Nr. 30 u. „Das Wechselstrombad“, Dresden u. Leipzig 1913. Verlag von Theodor Steinkopff.
7. H. Jastrowitz, Versuche über die Beeinflussung des Elektrocardiogramms durch hydriatische Proceduren. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 14.
8. Theo Grödel, Kohlensäurebäder bei atrioventrikulärem Block. Münchner med. Wochenschr. 1912. Nr. 14.
9. Kellermann, Ueber die Beeinflussung des Leitungswiderstandes des menschlichen Körpers für den galvanischen Strom durch hydrotherapeutische Proceduren. Diese Zeitschr. 1905. Bd. 2.



XI.

Aus der medicinischen Universitätsklinik in Zürich
(Director: Prof. Dr. H. Eichhorst).

Untersuchungen über die Entstehung der nervösen Extrasystolen.

Von

Privatdocent Dr. **O. Roth,**
Secundararzt der Klinik.

(Hierzu Tafeln V und VI.)

Aus den experimentellen Untersuchungen, vor allem Rothbergers und Winterbergs (1) am Hunde geht eindeutig hervor, dass unter bestimmten Umständen [bei bestehender Vaguserregung und $BaCl_2$- bzw. $CaCl_2$-Vergiftung, oft jedoch auch ohne solche (2)], durch Acceleransreizung ventriculäre Extrasystolen erzeugt werden können. Es gelang diesen Forschern auch, Extrasystolen bei im übrigen gleichem Vorgehen durch Adrenalininjection zu erzeugen, welche Wirkung sie ebenfalls auf die Reizung des Accelerans zurückführen.

Viel weniger eindeutig sind dagegen die, bis jetzt allerdings spärlichen, experimentellen Untersuchungen am Menschen ausgefallen. Von Erzeugung von Extrasystolen bei freiliegendem Herzen mit Hilfe von dadurch ermöglichter heterotyper Reizung z. B. durch den galvanischen Strom [Hofmann (3)] oder einfach durch mechanische Einwirkung [z. B. Danielopolu (4), Hofmann] sehe ich, da es sich um völlig unphysiologische Verhältnisse handelt, vollständig ab, da uns solche Versuche wohl kaum Auskunft darüber geben, wie unter physiologischen Verhältnissen, z. B. bei einem Neurotiker ventriculäre Extrasystolen entstehen. Dagegen scheinen mir von Wichtigkeit die zur Erzeugung von Extrasystolen angestellten Versuche von Hofmann mit Adrenalininjectionen und von Rihl (5) mit Vagusreizung zu sein, da sich dieselben im Rahmen des physiologisch Möglichen bewegen.

Hofmann (4) erzeugte bei 2 Addisonkranken durch Adrenalininjectionen typische, durch das Elektrocardiogramm nachgewiesene, ventriculäre Extrasystolen. „Während der Maximalwirkung des Mittels, etwa 10 Minuten nach der Einspritzung, traten in beiden Fällen prompt Extrasystolen auf. Auch hier wurde bei vollkommen gesunden Herzen durch eine Blutdrucksteigerung Extrasystolie hervorgerufen, wobei es fraglich erscheinen mag, ob nicht auch eine directe Einwirkung des Mittels auf das Herz mitgespielt hat.“ Die Blutdrucksteigerung betrug in den beiden Fällen 20—30 cm H_2O. Leider finden wir in der Arbeit keine detaillierten Angaben über das zeitliche Verhältnis der Blutdrucksteigerung und der Extrasystolie, das uns vielleicht über die Frage der directen

Herzwirkung des Adrenalins aufklären könnte. Ferner ist es aber in solchen, mit schwerer Kachexie einhergehenden Krankheitsfällen schwer, den Beweis dafür zu liefern, dass das Herz völlig intact ist, was, wie ich glaube, berücksichtigt werden muss, da meiner Erfahrung nach (12) kranke Herzen überaus häufig auf Adrenalininjectionen mit Extrasystolen reagieren.

Die Mitteilung von Rihl (5) befasst sich vor allem mit dem Einfluss der Vagusreizung auf das Auftreten von Extrasystolen, nachdem schon vorher von verschiedenen Seiten auf dem Wege der Vagusausschaltung [Dehio (6), Hering (7), Kraus (8), Ortner (9)] vermittelst Atropin der Einfluss dieses Nerven auf die Extrasystolie studiert worden war. Rihl konnte in 4 Fällen durch Vagusreizung (Czermakscher Versuch) vorwiegend ventriculäre Extrasystolen erzeugen und erklärt das Auftreten derselben auf Grund der experimentellen Untersuchungen Herings durch die Förderung der Bildung heterotoper Ursprungsreize durch den Vagus.

In einem weiteren Falle hatte die Vagusreizung gerade den umgekehrten Erfolg, wie in den genannten Versuchen, indem sie das Verschwinden der Extrasystolen bewirkte. Leider fehlen genauere Angaben über die Krankengeschichten der betreffenden Versuchspersonen. In einem Fall, bei dem zugleich auch Pulsus alternans bestand, hat es sich jedoch zweifellos um eine schwere Herzveränderung gehandelt, was bei Rückschlüssen auf das Verhalten des unveränderten Herzens jedenfalls in Berücksichtigung zu ziehen ist. Zu erwähnen ist noch, dass in 3 Curven der Rihlschen Arbeit die Extrasystolen erst nach Aussetzen des Vagusdrucks aufgetreten sind, was vielleicht für die Auffassung des Phänomens nicht unwesentlich ist. Was die Erklärung, die Rihl für seine Beobachtung gibt, anbetrifft, so ist dabei die Frage nach dem, die Extrasystolen auslösenden Moment nicht gelöst, indem der Vagus nicht als auslösender Nerv in Frage kommt, sondern nur als Förderer für die Bildung heterotoper Ursprungsreize bezeichnet wird. Meiner Meinung nach ist, aus den eingangs erwähnten Gründen, bei den Untersuchungen am Menschen, die sich mit der Ursache der Entstehung der Extrasystolen beschäftigen, streng zu unterscheiden zwischen den Extrasystolen, die bei Herzkranken, und solchen, die bei Herzgesunden (soweit sich dies klinisch beurteilen lässt) auftreten, welche gewöhnlich als nervöse Extrasystolen bezeichnet werden. Nur in letzterem Fall werden überhaupt bei solchen Versuchen eindeutige Resultate zu erzielen sein, da bei den Herzkranken während des Lebens die zugrunde liegende anatomische Veränderung in ihren histologischen Details, auf die es wahrscheinlich ankommt, vorläufig nicht erkannt werden kann, so dass wir dementsprechend in diesen Fällen wenigstens mit einem unbekannten Factor mehr rechnen müssen als beim intacten Herzen.

Bei meinem Untersuchungen am Herzgesunden ging ich einerseits von der Arbeit von Rihl aus, indem ich vor allem einmal mit Hilfe des Aschnerschen Bulbusreflexes die Reaction des Herzens auf Vagusreizung untersuchte. Ferner prüfte ich, ausgehend von den experimentellen Untersuchungen Rothberger und Winterbergs, die Reaction des Herzens auf eine subcutane Adrenalininjection, wobei ich wenigstens, was ich gleich von vornherein bemerken möchte, bei den Untersuchungen an

Fall I zeigen zu können glaube, dass bei der Adrenalineinwirkung beim Menschen, wie im Tierversuch, für die Auslösung von Extrasystolen vor allem die directe Acceleransreizung eine wichtige Rolle spielt, während die Blutdrucksteigerung von nur geringer Bedeutung ist.

Die Versuche konnten bei einem 18jährigen Manne angestellt werden, der wegen angioneurotischen Oedems in unsere Klinik aufgenommen worden war.

Aus der Krankengeschichte des Patienten, die andernorts genauer veröffentlicht werden wird, sei nur Folgendes hervorgehoben:

Mann, 18 Jahre, aufgen. 23. 1. 14. Patient will bis jetzt stets vollständig gesund gewesen sein. Seit dem 1. 1. 14 traten bei ihm vor allem des Nachts anfallsweise bald da bald dort schmerzlose Schwellungen der Haut auf, manchmal einer Wange, dann wieder der Zunge, eines Armes usw. Sonst keine Beschwerden. Die Untersuchung ergibt, dass es sich um einen mittelgrossen, sehr kräftigen Mann von gutem Ernährungszustand handelt. An den inneren Organen nichts Pathologisches nachweisbar. Die Herzuntersuchung ergibt folgendes: Spitzenstoss im 5. Intercostalraum, in der Parasternallinie, gut zu fühlen, nicht hebend. Percutorische Herzgrenzen: rechter Sternalrand, linke 3. Rippe, 1 cm innerhalb der linken Mamillarlinie. Herztöne völlig rein, deutlich, von normalem Accent; nirgends Geräusche. Puls 76, regelmässig, gut gefüllt. Im Röntgenbild erscheint das Herz etwas median gestellt, nicht vergrössert, die einzelnen Bogen zeigen völlig normale Form. Auf jeden Fall geht aus allen, unserer Krankengeschichte zugrunde liegenden Beobachtungen hervor, dass bei dem Patienten nicht die geringsten Anhaltspunkte für eine, auch nur leichte endo- oder myocarditische Erkrankung des Herzens zu finden sind. Auch grössere körperliche Anstrengungen führt er ohne Beschwerden und ohne Erscheinungen von Seiten des Herzens aus. Ferner hat Patient anamnestisch gar keine Anhaltspunkte für Erscheinungen angegeben, die etwa auf eine früher bestandene Herzneurose hindeuten könnten.

Von der Voraussetzung ausgehend, das angioneurotische Oedem sei vielleicht, wie schon die Bezeichnung andeutet, nichts anderes als eine bestimmte Neurose des vegetativen Nervensystems und zwar speziell der Nervenversorgung des vasculären Apparates, dass Zeichen dieser abnormen Erregbarkeit eventuell aber auch am cardialen Nervenapparat nachgewiesen werden könnten, wurden bei dem Patienten die bekannten Vagus-Sympathicusreizversuche vorgenommen und deren Wirkung auf das Herz mit Hilfe von Cardio-, Sphygmo- und Phlebogramm genau graphisch registriert. Es wurden zu diesem Zwecke über zehn solcher Versuchsreihen ausgeführt, welche bei gleicher Versuchsanordnung alle genau das gleiche Resultat ergaben.

Versuche von Anfang Februar hatten gezeigt, dass weder durch Vagusreizung noch durch Adrenalininjection allein, beim Patienten eine Extrasystolenarrhythmie erzeugt werden konnte, und es wurde deshalb nunmehr dazu übergegangen, die Vagusreizung mit einer Adrenalininjection zu combinieren. Die Resultate zweier solcher Versuche sind folgende:

11. 2. 14. Beginn des Versuchs 10 Uhr 30 Min. a. m. Pulsfrequenz betrug dabei, aus der Curve berechnet, 80; der Puls völlig regelmässig; Blutdruck 140/80 mm Hg. An Venenpuls usw. nichts Besonderes. Der zu dieser Zeit ausgeführte Vagusdruckversuch (**Aschner**) ergab eine hochgradige Sinusbradycardie, die auch noch nach Aussetzen der Reizung etwas andauerte. Einzelne Pulse erreichten dabei eine Dauer



bis etwas über $1^2/_5$ Sec., während die normale Pulsdauer $^3/_4$ Sec. betrug. Weder während, noch nach der Vagusreizung kam eine Extrasystole zum Vorschein.

Nunmehr erhielt Patient um 11 Uhr Adrenalin. hydrochlor. 0,001 subcutan. Der Verlauf des Adrenalinversuchs war dabei folgender:

Tabelle I.

Zeit	Puls	Blutdruck	Vagusdruckversuch	Bemerkungen
11 Uhr — Min.	80 regelm.	140/80 mm Hg	Bradycardie, keine E.-S.	Adrenalin 0,001.
11 „ 05 „	70 „	145/90 „ „	nicht gemacht.	
11 „ 10 „	70 „	140/90 „ „	Pulsverlangsamung.	leichtes Herzklopfen.
11 „ 14 „	80 „	—	Bradycardie + interpol. E.-S.	
11 „ 16 „	80 „	130/80 „ „	Bradycardie + ventric. E.-S. (Bigeminus).	
11 „ 22 „	80 „	135/80 „ „	Bradycardie + interpol. E.-S.	
11 „ 26 „	80 „	135/80 „ „	schon durch tiefe Atmung lässt sich Bigeminie auslösen, die 2—3 Min. lang anhält.	
11 „ 30 „	76 „	140/80 „ „	ausgesprochene Bigeminie.	Herzklopfen nur noch während der E.-S.
11 „ 40 „	80 „	135/80 „ „	do.	
11 „ 45 „	88 „	140/80 „ „	do.	
11 „ 55 „	85 „	155/80 „ „	do.	
12 „ — „	85 „	150/80 „ „	Bradycardie und einige vereinzelte E.-S.	
12 „ 10 „	90 „	150/80 „ „	Bradycardie, keine E.-S. mehr.	
12 „ 15 „	90 „	150/80 „ „	do.	

Der Versuch vom 21. 2. zeigte demjenigen vom 11. 2. völlig analoge Ergebnisse. Die tabellarisch zusammengestellten Ergebnisse sind folgende:

Tabelle II.

Zeit	Puls	Blutdruck	Vagusdruckversuch	Bemerkungen
10 Uhr 50 Min.	70 „	130/80 mm Hg	hochgradige Bradycardie.	
11 „ — „	—	—		Adrenalin hydrochl. 0,001 subcutan.
11 „ 03 „	90 „	140/80 „ „	Extrasystolie (Bigeminie).	
11 „ 07 „	75 „	140/80 „ „	durch tiefes Inspirium werden einzelne ventric. E.-S. ausgelöst.	Beginn d. Herzklopf.
11 „ 10 „	90 „	145/90 „ „	Bigeminie.	Gefühl von Herzklopf. nur noch zur Zeit der E.-S.
11 „ 13 „	85 „	145/80 „ „	Während Druckversuch eine interpolierte E.-S., nachher einige ventric. E.-S.	
11 „ 20 „	95 „	155/80 „ „	do.	
11 „ 25 „	95 „	150/80 „ „	Während Reizung Bradycard., nachher 2 vereinzelte ventriculäre E.-S.	
11 „ 30 „	100 „	155/80 „ „	Noch 1 vereinz. interpol. E.-S.	
11 „ 42 „	100 „	150/80 „ „	do.	
11 „ 49 „	95 „	155/80 „ „	Bradycardie, nach Reizung 2 ventric. E.-S.	
11 „ 55 „	100 „	155/80 „ „	Bradycardie, keine E.-S. mehr.	
12 „ — „	95 „	150/80 „ „	do.	



Wenden wir uns nunmehr der Besprechung der bei den Versuchen vom 21. 2. erhaltenen Curven (Tafeln V und VI) zu, welche die wichtigsten Momente der in Tabelle II zusammengestellten Untersuchungen belegen sollen, so ergibt sich aus deren Betrachtung und Ausmessung etwa folgendes:

Curve 1. Phlebo-Cardio- und Sphygmogramm bei Beginn des Versuchs: Die einzelnen Zacken des Venenpulses sind sehr deutlich ausgesprochen, nirgends irgendwelche Anhaltspunkte für pathologische Verhältnisse.

Curve 2. Vagusreizung vor der Adrenalininjection: Hochgradige Sinusbradycardie, so dass bei + eine Pulsdauer von 3 Secunden erreicht wird.

Curve 3. Beim Bulbusdruckversuch 5 Minuten nach Injection: Während der Vagusreizung eine interpolierte ventriculäre Extrasystole, nachher länger dauernde Bigeminie infolge Auftretens ventriculärer Extrasystolen.

Curve 4. 7 Minuten nach Adrenalin hydrochl. 1. Teil: Puls regelmässig, 2. Teil: Auslösen von ventriculären Extrasystolen durch tiefes Inspirium mit nachherigem leichten Pressen.

Curve 5. 10 Minuten nach Adrenalininjection. Während der Vagusreizung Auftreten von ventriculären Extrasystolen, die nach Aussetzen derselben noch einige Zeit lang andauern.

Curve 6. 13 Minuten nach Adrenalin hydrochl. Während der Vagusreizuug eine interpolierte Extrasystole (+), nach Aussetzen einige ventriculäre Extrasystolen.

Curve 7. 25 Minuten nach Adrenalin hydrochl. Bradycardie, eine vereinzelte interpolierte Extrasystole.

Curve 8. 55 Minuten nach Adrenalin hydrochl., keine Extrasystolen mehr.

Aus der Betrachtung und Ausmessung der Curven 3—7 ergibt sich demnach, dass alle Extrasystolen ventriculärer Natur sind. Dieselben manifestieren sich zum Teil in Form des typischen Bigeminus mit compensatorischer Pause, zum Teil aber in einer Form, die ich als interpolierte Extrasystole deuten zu müssen glaube. Letzteres ist vor allem deutlich in einigen Curven des Versuches I zu sehen, weshalb noch eine derselben hier reproduciert werden soll.

Curve 9. 23 Minuten nach Adrenalin hydrochl. 0,001. Während der Vagusreizung eine interpolierte Extrasystole und ein Bigeminus (?), nach Aussetzen des Bulbusdrucks noch längere Zeit Auftreten einzelner interpolierter ventriculärer Extrasystolen. Die den interpolierten ventriculären Extrasystolen im Venenpuls entsprechenden C- (bzw. Vk)-Wellen sind dabei wohl deshalb im Vergleich zu den Vk-Wellen der Normalpulse so stark ausgesprochen, weil die Füllung des Vorhofs nnd der darüber gelegenen Venenabschnitte eine ganz andere ist als während der Normalperioden. Nach der interpolierten Extrasystole ist das atrioventriculäre Intervall der nächstfolgenden Systole meist etwas verlängert (sehr deutlich z. B. bei + Curve 5).

Fassen wir die Ergebnisse dieser Versuche zusammen, so zeigen dieselben, dass bei der klinisch vollständig herzgesunden Beobachtung I der vorliegenden Arbeit durch Combination von Vagusreizung und Adrenalin-

injection vorübergehend, genau wie in den Tierversuchen von Rothberger und Winterberg, ventriculäre Extrasystolie erzeugt werden konnte, die sich auf der Höhe der Wirkung offenbar in Form einer ausgesprochenen Bigeminie manifestierte.

Es ist nun, wie ich glaube, in erster Linie die Frage zu lösen, in welcher Weise die Wirkung der Adrenalininjection überhaupt aufzufassen ist: Ob, entsprechend der experimentellen Erfahrung das Adrenalin durch Reizung des Accelerans und zwar speciell desjenigen Anteils desselben, der die Ventrikelmuskulatur innerviert, zum Auftreten heterotoper Ventrikelschläge führt, oder ob die Aenderung der Schlagfolge der einzelnen Herzabschnitte secundär bedingt ist durch Erhöhung der peripheren Widerstände infolge Erhöhung des Blutdrucks.

Zur Beantwortung möchte ich vorerst noch kurz etwas genauer auf die Tierversuche von Rothberger und Winterberg (l. c.) eingehen, die auf die künstliche Erzeugung von Extrasystolen abzielten und die mir in vieler Beziehung grosse Aehnlichkeit mit den Ergebnissen meiner Untersuchungen zu haben scheinen.

Rothberger und Winterberg haben, wie schon eingangs erwähnt, gefunden, dass am sichersten bei mit bestimmten $BaCl_2$- resp. $CaCl_2$-Dosen vergifteten Hunden (oft aber auch ohne diese Vorbehandlung) durch combinierte Vagus-Acceleransreizung sich ventriculäre Extrasystolen (resp. extrasystolische Tachycardie) erzeugen lassen; die Acceleransreizung wurde dabei durch elektrische Reizung, z. T. aber auch durch Adrenalininjectionen erzielt (während dem Adrenalin ohne gleichzeitige Vagusreizung diese Wirkung nicht zukommt). Die Wirkung des $BaCl_2$ und $CaCl_2$ in diesen Versuchen beruht darauf, dass diese beiden Salze jene Apparate, von welchen die Entstehung automatischer Contractionsreize in den Herzkammern abhängig ist, für die Einwirkung der Acceleratoren zugänglicher machen, oder m. a. W. die Erregbarkeit dieser Apparate steigern. In der Mehrzahl dieser Experimente handelt es sich nun allerdings darum, dass eine extrasystolische Tachycardie auftrat. Immerhin konnten die Verfasser aber zeigen, dass durch vorsichtig abgestufte $BaCl_2$-Mengen und Acceleransreizung auch vereinzelte ventriculäre Extrasystolen erzeugt werden können. Aus ihren Versuchen folgern die Verfasser für die menschliche Pathologie folgendes:

„Auch bei dieser Gelegenheit können wir nur wieder darauf hinweisen, dass die experimentelle Technik der Nervenreizung, die einen ganzen, aus den verschiedensten Einheiten aufgebauten Nervenstamm trifft, mit den fein abgestimmten reflectorischen Erregungsvorgängen im Organismus auch nicht entfernt verglichen werden kann. Doch lässt sich aus unsern Versuchen die wichtige Kenntnis gewinnen, dass nur bei vorhandener Disposition, nervöse Reize Extrasystolen auslösen können, dass aber extrasystolische Arhythmie auf nervöser Basis eine viel complicirtere Störung ist, als man sich bisher vorgestellt hat. Die Schwierigkeit, dieselbe zu analysieren, wird hauptsächlich in der experimentellen Erforschung der disponierenden Momente zu suchen sein".

Ebenfalls an dieser Stelle ist auch der Ausführungen Herings (10) über das Auftreten von Extrasystolen resp. extrasystolischer paroxysmaler



Tachycardie zu gedenken. Der Autor zeigt daselbst, dass Accelerans-reizung heterotope Automatie hervorrufen kann, ferner dass die, die Extrasystolen auslösenden Reize heterotope Ursprungsreize sein können, eine Ansicht, die geeignet ist, jene Fälle von Extrasystolie dem Verständnis näher zu rücken, die beim Menschen vielfach als nervös angesehen werden.

Auf jeden Fall können wir also den Angaben Rothberger und Winterbergs wie auch Herings entnehmen, dass es sich bei der nervösen Extrasystolie auch beim Menschen um eine directe Acceleranswirkung auf das Herz resp. die reizbildenden Apparate handeln kann. Gerade die angeführten Beobachtungen beim Fall I scheinen mir nun directe Beweise für diesen Mechanismus beim Menschen zu liefern.

Im ersten der angeführten Versuche sehen wir nämlich, wie ein Blick auf die Tabelle I zeigt, eine ausgesprochene Blutdrucksteigerung in der Art. brachial. erst auftreten, nachdem Vagusreizung schon nicht mehr imstande war, Extrasystolie auszulösen, beim zweiten Versuch, Tabelle II, war immer noch Blutdruckerhöhung vorhanden, als schon Extrasystolen nicht mehr ausgelöst werden konnten.

Es ist also, wie ich glaube, schon aus diesen Gründen die Annahme eines derartigen Zusammenhangs, wie ihn z. B. Hofmann für seine Fälle für das Wahrscheinlichste hält, nicht geeignet, das Auftreten der Extrasystolen nach Adrenalininjection zu erklären, vor allem, wenn man noch berücksichtigt, dass dieselben nur zur Zeit der Vagusreizung und im unmittelbaren Anschluss an dieselbe aufgetreten sind, sondern es muss sich höchstwahrscheinlich um die directe Herzwirkung des Accelerans handeln. Wir können also die Ergebnisse unserer Versuche kaum anders erklären als unter der Voraussetzung einer directen Wirkung des Adrenalins auf den Sympathicusanteil des Herzens. Dass die Blutdruckerhöhung nicht das ausschlaggebende Moment für das Auftreten der Extrasystolen ist, liess sich auch noch auf anderem Wege nachweisen. Wurde nämlich bei dem Patienten durch den Valsalvaschen Pressversuch der maximale Blutdruck bis auf 160 mm Hg in die Höhe getrieben und gleichzeitig der Vagusdruckversuch vorgenommen, so trat in keinem dieser Versuche Extrasystolie auf (s. z. B. Curve 10).

Wie nun allerdings der genauere Mechanismus der Acceleranswirkung am Ventrikel aufzufassen ist, darüber sagen diese Beobachtungen, wie ich glaube, nichts aus[1]). Es geht aus denselben m. a. W. nicht hervor, ob der Accelerans direct infolge eigener abnorm hoher Erregbarkeit heterotope Reize in den Ventrikeln erzeugt, oder ob die Ansprechbarkeit des Herzaccelerans eine normale ist, jedoch die reizbildenden Centren im Ventrikel beim Pat. I erhöht erregbar sind, wie dies in den Tierversuchen von Rothberger und Winterberg der Fall ist. Da wenigstens das periphere Gefässsystem auf das Adrenalin nur ziemlich wenig reagiert, ist vielleicht eher an die zweite Möglichkeit zu denken. Wir müssten dann also ausser der, wie es mir aus diesen Curven, vor allem für den Vagus hervor-

1) Leider steht mir kein Elektrocardiograph zur Verfügung, der gestattet hätte, den Ursprungsort für die heterotopen Ventrikelschläge noch etwas genauer zu definieren.



zugehen scheint, erhöhten Erregbarkeit des centralen Nervenversorgungsapparates noch eine weitere Veränderung am Herzen annehmen, die vielleicht am besten als erhöhte Reactionsfähigkeit der reizbildenden Centren in den Ventrikeln auf nervöse Reize bezeichnet werden könnte und die demnach der durch $BaCl_2$ im Tierexperiment erzeugten Herzveränderung an die Seite zu stellen wäre.

Haben unsere Versuche gezeigt, dass wir ohne Annahme einer directen Wirkung des Adrenalins auf den Accelerans, das Auftreten der Extrasystolen in unseren Fällen kaum erklären können, so wäre nun in zweiter Linie die Frage zu erörtern, weshalb die Vagusreizung hinzutreten muss, damit überhaupt Extrasystolen auftreten können und ferner, weshalb der Erfolg der Vagusreizung meist noch nach Aufhören des Reizes oder manchmal überhaupt erst nach Aussetzen des Bulbusdruckes eintritt.

Was vor allem diesen letzten Punkt anbetrifft, so zeigt sich bei graphischer Controlle des Vagusreizversuchs stets, dass nach demselben meist noch die Vaguswirkung eine Zeitlang anhält, im Allgemeinen aber nicht so, dass dieselbe einfach langsam ausklingt, sondern in der Weise, dass unmittelbar nach Aussetzen des Bulbusdrucks (oder auch des Czermakschen Versuchs) der Puls etwas schneller wird, dann wieder etwas langsamer, wobei allerdings der höchste Grad der Verlangsamung nur während der Vagusreizung selbst besteht. Es findet also, wie dies z. B. die Betrachtung der Curve 2 deutlich zeigt, nach Aussetzen der Vagusreizung eine Art Hin- und Herschwanken im Erregungszustand des Nervus vagus um seine normale Einstellung statt, die etwa einer Pendelbewegung vergleichbar ist.

Auch wäre es nicht unmöglich, und scheint mir sogar sehr wahrscheinlich zu sein, dass bei diesem „Pendeln“ zugleich auch noch der Accelerans beteiligt ist, da es sehr wohl möglich wäre, dass auch letztere durch die Vagusreizung (z. B. durch Reizstauung) wie auch durch das Aussetzen derselben irgendwie beeinflusst wird. Gerade diese letzte Annahme scheint mir darin, dass oft überhaupt erst nach Aussetzen der Vagusreizung Extrasystolen auftreten (s. z. B. auch die Curven 1, 3 und 6a bei Rihl), eine wichtige Stütze zu finden.

Wie unsere Versuche gezeigt haben, ist die Vagusreizung bei bestehender Acceleransreizung die notwendige Voraussetzung für das Auftreten der Extrasystolen in unserer Beobachtung 1, und es ist nun das Wesen der Vaguswirkung auch noch in Beziehung auf das Auftreten der ventriculären Extrasystolen zu berücksichtigen. Rihl hat, wie erwähnt, auf Grund der Untersuchungen von Hering zur Erklärung seiner Vagusreizversuche sich dahin geäussert, dass wahrscheinlich der Vagus die Bildung heterotoper Ursprungsreize fördert. Rothberger und Winterberg weisen darauf hin, dass die unter dem Einflusse der Accelerantes gebildeten ventriculären Reize fast nie die nötige Frequenz erreichen, um nicht durch die in rascherer Folge entstehenden supraventriculären Reize unterdrückt zu werden. Sie können aber hervortreten, wenn die concurrierenden supraventriculären Reizbildungsstellen durch Vagusreizung ausgeschaltet werden resp. die Reizbildung am Sinus genügend verlangsamt wird.



Gehen wir von der genaueren Ausmessung unserer eigenen Curven aus, so müssen wir die interpolierten und die in Form eines typischen Bigeminus mit nachfolgender compensatorischer Pause auftretenden ventriculären Extrasystolen getrennt von einander betrachten. Bei Ausmessung der Curven mit interpolierten Extrasystolen zeigt sich, dass dabei, bezogen auf den normalen Reizablauf am Herzen, wie dies auch bei den spontan auftretenden interpolierten Extrasystolen der Fall ist, eigentlich eine Pulsverlangsamung besteht. Wird die Pulsdauer vor und nach Vagusreizung gemessen, im letzteren Falle natürlich unter Nichtberücksichtigung der eingeschalteten heterotopen Ventrikelschläge, so erhält man auf der Curve 9 folgende Zahlen (siehe daselbst die betreffenden Bezeichnungen):

Tabelle III.

Pulsdauer*) vor der Vagusreizung		Pulsdauer der Normalpulse während des Auftretens interpolierter Extrasystolen	
a	3,5	A	5,25
b	3,75	B	5,5
c	4,25	C	5,5
d	4,25	D	4,5
e	4,0	E	5,75
f	4,0	F	5,25
Durchschnitt	3,96	Durchschnitt	5,29

*) In $^1/_5$ Secunden.

Es ist demnach die durch die Vagusreizung ausgelöste Pulsverlangsamung, welche die Voraussetzung bildet für das Auftreten der heterotopen Ventrikelschläge. Nur bei genügender Verlangsamung ist die Acceleransreizung imstande, das Auftreten interpolierter ventriculärer Extrasystolen hervorzurufen[1]). Dabei zeigt sich, dass sowohl im Carotis-, wie im Radialispuls die Höhe der interpolierten Extrasystolen, verglichen mit derjenigen der Normalpulse, eine viel geringere ist, woraus nach Hering vielleicht der Schluss gezogen werden darf, dass, während der interpolierten Extrasystolen nur ein bestimmter Teil der Ventrikelmuskelfasern sich contrahiert, und zwar wahrscheinlich deshalb, weil die refractäre Phase dieser Teile weniger lang dauert, als die der übrigen. Ferner ist die Höhe der den interpolierten Extrasystolen unmittelbar folgenden Normalpulse die gleiche, wie die Höhe der übrigen Normalpulse, woraus vielleicht geschlossen werden kann, dass in der kurzen Zeitpause nach der Extracontraction die extrasystolisch sich contrahierenden Muskelbündel schon wieder erregbar geworden sind. Dass dies möglich ist, zeigt der Atropinversuch. Durch denselben wurde (90 Min. post injection.) der Puls bis 110 hinaufgebracht, was einer Pulsdauer von $2{,}72\,\frac{\text{Sec.}}{5}$ entspricht,

1) Dass nicht einfach eine, infolge der Pulsverlangsamung etwas gegenüber der Norm vermehrte Füllung der Ventrikel die Extrasystolen auslöst, zeigt der Vagusreizversuch vor Adrenalininjection, bei dem trotz hochgradigerer Bradycardie keine Extrasystolen auftreten (Curve 11).

während die Pulsdauer der interpolierten Extrasystolen durchschnittlich $2{,}65 \frac{\text{Sec.}}{5}$ beträgt, eine Zahl, die wahrscheinlich etwas zu klein ist, da die Pulsdauer derselben an der Radialis- bzw. Carotiscurve gemessen wurde. Extrasystolen zeigen denn bekanntlich im Puls eine deutliche Extraverspätung, wodurch sie im Sphygmogramm viel näher an die nächstfolgende Normalsystole heranrücken als ihrer Pulsdauer eigentlich entspricht, weshalb wohl mit vollem Recht dieselbe derjenigen bei einer Frequenz von 110 gleichgesetzt werden darf.

Zugleich beweist das Ergebnis des Atropinversuchs, dass nicht etwa ein relatives Ueberwiegen der Sympathicusreizung infolge der Ausschaltung des Vagus zur Extrasystolie führt, sondern dass, wie oben gezeigt, eine directe Acceleransreizung vorliegen muss.

Was nun die Bigemini anbetrifft mit nachfolgender compensatorischer Pause, so ergibt deren Ausmessung (z. B. auf Curve 3) folgendes:

Tabelle IV.

Pulsdauer*) einer Gruppe von 2 Normalsystolen		Pulsdauer der Bigemini	
a	7,25	A	8,66
b	6,5	B	7,5
c	7,0	C	7,25
d	6,75	D	6,5
e	6,75	E	7,0
f	6,5	F	7,0
Durchschnitt	6,75	Durchschnitt	7,32
		bzw. unter Nichtberücksichtigung von A	7,05.

*) In $^1/_5$ Secunden.

Auch bei der Bigeminie besteht also eine leichte durchschnittliche Verlangsamung der vom Sinus aus geleiteten Herzfrequenz, jedoch so, dass die Dauer einzelner Bigemini genau übereinstimmen kann mit derjenigen einer Gruppe zweier Normalsystolen. In allen Curven aber lässt sich zeigen, dass der erste Bigeminus eine bedeutend grössere Zeitdauer in Anspruch nimmt als die übrigen, bzw. als zwei Normalsystolen. Dies zeigt, dass auch bei der Auslösung dieser Form von Extrasystolie die Pulsverlangsamung durch den Vagus ein wichtiger Factor dafür ist, dass durch die Accelansreizung heterotope Ventrikelreize zum Vorschein gelangen können. Da wir aber nach Aussetzen der Vagusreizung, wie oben zu zeigen versucht wurde, ganz andere Verhältnisse vor uns haben, als während des Druckversuchs, indem jetzt wahrscheinlich das erwähnte Pendeln um die Normaleinstellung zustande kommt, bei welchen auch der Accelerans beteiligt ist, so lässt sich wohl verstehen, dass bei einem vor dem Versuch nicht beschleunigten Puls nachher trotz gleicher Pulsdauer doch Extrasystolen auftreten können. Bei der Ausmessung der Venenpulse der Bigemini zeigt sich ferner deutlich, dass die am Sinus angreifende Verlangsamung in diesem Falle eine viel geringere ist, als beim Auftreten der interpolierten Extrasystolen. Die gegenseitigen Abstände der a-Zacken im Venenpuls bei letzterer Erscheinung stimmen beinahe genau überein

mit den Zahlen für A bis F in Tabelle III. Während der Bigeminie in Curve 2 betragen die a-Abstände dagegen nur 4,2, 4,75, 3,75, 3,75, 3,75, 3,75. Mit anderen Worten, es ist also bei der Bigeminie die Vaguswirkung auf den „Schrittmacher des Herzens" eine viel geringere und daher die Vorhofsfrequenz bedeutend höher.

Wenn es aus diesen Gründen sehr wohl verständlich ist, dass sich in diesem Falle die Acceleranswirkung nicht in Form der interpolierten Extrasystolen zeigt, so liegt jedoch noch kein Grund dafür vor, dass ein Bigeminus entsteht, und nicht, wie in den experimentellen Untersuchungen, eine Gruppenbildung von Extrasystolen. Nun haben aber schon die Untersuchungen von Rothberger und Winterberg gezeigt, dass durch vorsichtige Dosierung sowohl des $BaCl_2$ wie der Acceleransreizung auch im Tierversuch vereinzelte Extrasystolen ausgelöst werden können. Auch ist zu berücksichtigen, dass eben die Vagusreizung beim Menschen einen etwas anderen Charakter hat, als im Experiment, und endlich glaube ich, dass durch höhere Dosen von Adrenalin auch bei unserem Patienten eine wirkliche Tachycardie ausgelöst werden könnte, vor allem deshalb, weil ich einmal, allerdings bei einem an Myocarditis leidenden Patienten, dem irrtümlicherweise eine allzu grosse Adrenalindosis (2 mg) gegeben worden war, auch das Auftreten von wirklicher Tachycardie, infolge Auftretens einer Unmenge von atrio-ventriculären und ventriculären Extrasystolen (s. Curve 11) beobachtet habe, die allmählich in Bigeminie (s. Curve 12) überging. Es handelt sich offenbar also nicht um principielle, sondern um graduelle Differenzen, deren ganz genauer Mechanismus anscheinend noch nicht bekannt ist. Vielleicht, dass dabei die Hemmungswirkung der Extrasystolen selbst, wie sie von Rothberger und Winterberg im Experiment nachgewiesen wurde, eine Rolle spielt.

Damit sind, wie ich hoffe, die Curven des Patienten M. nach allen Richtungen hin einer Analyse unterworfen, und ich glaube, auf Grund dieser Untersuchungen zu der Annahme berechtigt zu sein, dass genau wie im Tierexperiment auch bei dem Patienten M. durch combinierte Vagus-Acceleransreizung Extrasystolie erzeugt werden kann, was vor allem wohl deshalb möglich ist, weil sowohl Vagus wie Accelerans (soweit wenigstens das Herz dabei in Betracht kommt) auf entsprechende Reize sehr gut reagieren. Vielleicht spielt dabei aber zugleich auch noch die erhöhte Reizbarkeit der reizbildenden Apparate des Herzens (vor allem in den Ventrikeln) eine gewisse Rolle, was vielleicht so aufgefasst werden kann, dass gerade in dieser Beziehung beim Menschen individuelle Unterschiede sich finden, wie sie auch nach den Erfahrungen von Rothberger und Winterberg beim Hunde vorkommen. Nicht unwichtig scheint es mir ferner zu sein, dass diese künstlich ausgelösten Extrasystolen dem Patienten zum Bewusstsein kommen und zwar genau so, wie wir dies kennen von den Beschreibungen, die uns Patienten mit nervösen Extrasystolen geben.

Natürlich habe ich die gleichen Versuche, wie ich sie hier geschildert habe, auch bei anderen Individuen, vor allem im ungefähr gleichen Alter wie der Patient I, die völlig herzgesund waren, vorgenommen, ohne bis jetzt in einem einzigen Falle ähnliche Erscheinungen producieren zu können.



Wenn es versucht werden darf, unsern Patienten mit seiner Reactionsfähigkeit des Herzens in unser nosologisches System einzureihen, so dürfte man sich demnach vielleicht dahin äussern, dass derselbe an einer latenten Herzneurose leidet, die experimentell zu einer manifesten gemacht werden konnte.

Es liegt nun auf der Hand, die Befunde, die durch diese Untersuchungen erhoben wurden, auch auf die Lehre der nervösen Extrasystolie zu übertragen. Sehr wohl bekannt ist, dass bei solchen Patienten reflectorische Vagusreizungen, wie z. B. tiefes Inspirieren, Schluckbewegungen, Druck gegen das Epigastrium usw. zum Auftreten der Pulsunregelmässigkeit führen. Aehnlich wie in unserm Fall muss dabei aber der Mechanismus für die Auslösung der Extrasystolen wohl der sein, dass zugleich auch ein erhöhter Erregungszustand des Accelerans besteht oder gleichzeitig mit der Vagusreizung ausgelöst wird, wobei aber endlich auch noch die reizbildenden Apparate in den Ventrikeln gut reizbar sein müssen.

Ich hatte nun auch Gelegenheit, bei einem Fall ausgesprochener Herzneurose mit ziemlich häufig auftretenden Extrasystolen und hier und da auch mit Anfällen von paroxysmaler Tachycardie, Untersuchungen darüber anzustellen, inwieweit sich die aus Fall I abgeleiteten Annahmen auf die Lehre dieser letzteren Erscheinung anwenden lassen.

Es handelt sich bei dieser Beobachtung um einen etwas zart gebauten, aber gesunden 32jährigen Collegen, der seit mehreren Jahren an fast täglich auftretenden Extrasystolen leidet, die er ganz typisch beschreibt. In den, der ersten Untersuchung vorausgehenden 3 Tagen hat derselbe mehrere ca. 2 Min. bis $^1/_2$ Stunde andauernde Anfälle von paroxysmaler Tachycardie, die mit unangenehmen Sensationen in der Herzgegend verbunden waren, durchgemacht, während derer von ihm selbst, sowie von einem anderen Collegen Pulszahlen von über 200 festgestellt worden waren.

Bei der Untersuchung vom 1. 2. 14 zeigte Pat. ausgesprochenen feinschlägigen Tremor der Hände, starken positiven Dermographismus. Die Herzdämpfung verhält sich völlig normal, Herztöne rein, keine Geräusche. Pat. hat, abgesehen von den erwähnten nervösen Extrasystolen, nie irgendwelche Erscheinungen von Seiten des Herzens gehabt. Leider erwies er sich nicht als sehr geeignet für graphische Untersuchungen, immerhin genügen, wie ich glaube, einige der erhaltenen Pulscurven unseren Zwecken vollkommen.

Bei der Untersuchung am 1. 2. zeigte die graphische Untersuchung (s. Curve 13), dass am Herzen ventriculäre Extrasystolen auftraten, meist in Form einzelner Bigemini, hier und da auch in Form gehäufter Extrasystolen (Stelle + der Curve 13).

In erster Linie sollte nun der Einfluss des N. vagus auf die bestehende Arrhythmie untersucht werden, wozu Vagusausschaltung mit Hilfe von Atropin angewandt wurde. Auf die Injection von 1 mg reagierte Pat. ganz ausserordentlich stark. Die Pupillen wurden nach etwa $^1/_2$ Stunde maximal weit. Pat. verspürte hochgradige Trockenheit im Munde, im Rachen und auch an den Fingern. Der Puls stieg von 80 auf 140 an (nach $1^1/_2$ Stunden), ohne dass Pat. von dieser Beschleunigung die geringsten unangenehmen Sensationen verspürt hätte. Während der Zeit der Beschleunigung verschwanden die Extrasystolen vollständig (s. Curve 14), um während der ganzen Dauer der Atropinwirkung nicht mehr wiederzukehren. Erst als 2 Stunden nach der Injection der Puls wieder zur Norm zurückgekehrt war, traten auch wieder vereinzelte Extrasystolen, verbunden mit der typischen Sensation, auf.

Schon am Tage nach dieser ersten Untersuchung stellten sich beim Pat. keine tachycardischen Anfälle und überhaupt keine Extrasystolen mehr ein, was vielleicht



mit dem Bewusstsein zusammenhing, dass die gesamten Herzerscheinungen nur als rein nervöse aufzufassen seien, woran Pat. vorher gezweifelt hatte. Auch noch am 5. 2., als Pat. zur zweiten Untersuchung erschien, war der Puls, wie die Zählung und die Aufnahme einer Reihe von Pulscurven ergab, völlig regelmässig, die Extrasystolen fehlten vollständig. Es wurde nunmehr eine Adrenalininjection (0,8 mg) gemacht. Der Blutdruck stieg dabei von 120/90 auf 150/100 mm Hg. Schon nach 2 Min. verspürte Pat. kräftiges Herzklopfen, das etwa $^1/_2$ Stunde lang anhielt, der Puls stieg von 85 auf 105. Extrasystolen traten aber auch jetzt gar keine auf.

Leider musste aus äusseren Gründen der dritte Versuch, die Combination von Vagusreizung und Adrenalininjection unterbleiben. Aber auch so schon zeigten diese Untersuchungen, dass, wie sich dies aus den Beobachtungen an Fall I ableiten lässt, auch bei diesem Fall von typisch extrasystolischer Herzneurose durch Ausschaltung des Vagus die nervöse Extrasystolie zum Verschwinden gebracht, durch Acceleransreizung mit Adrenalin ohne gleichzeitige Vagusreizung keine Extrasystolen ausgelöst werden konnten, bei im übrigen sehr ausgesprochener Adrenalinwirkung. Damit würde auch die Erfahrung des Patienten übereinstimmen, dass es ihm während des tachycardischen Anfalles nicht gelang, durch den Czermak'schen Druckversuch dieselbe zum Verschwinden zu bringen.

Literatur.

1. Rothberger und Winterberg, Ueber die experimentelle Erzeugung extrasystolischer ventriculärer Tachycardie durch Acceleransreizung. Pflügers Arch. Bd. 142. S. 461.
2. Dieselben, Ueber die Beziehungen der Herznerven zur automatischen Reizerzeugung und zum plötzlichen Herztode. Ebenda. Bd. 141. S. 343.
3. Hofmann, A., a) Ueber künstliche Auslösung von Arhythmien. Med. Klinik. 1913. Nr. 49. — b) Die Elektrocardiographie. Wiesbaden 1914.
4. Danielopolu, Arhythmie provoquée chez l'homme. Arch. d. Maladies du coeur. Bd. 5. p. 16.
5. Rihl, Klinische Beobachtungen über die Beziehung des Vagus zu Extrasystolen. D. Congr. f. klin. Med. 1912.
6. Dehio, Ueber den Einfluss des Atropins auf die arhythmische Tätigkeit. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 52.
7. Hering, cit. nach Rihl (l. c.).
8. Kraus, cit. nach Rihl (l. c.).
9. Ortner, Zur Klinik der Herzarhythmie. 24. Congr. f. inn. Med. Wiesbaden 1907.
10. Hering, Zur Analyse der paroxysmalen Tachycardie. Münchner med. Wochenschrift. 1911. Nr. 37.
11. Rothberger und Winterberg, Ueber Extrasystolen mit compensatorischer Pause bei Kammerautomatie usw. Pflügers Arch. Bd. 146. S. 385.
12. Roth, Ueber die Reaction des menschlichen Herzens auf Adrenalin. Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 18.



XII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leiden.

Beitrag zur Kenntnis des experimentellen Adrenalin-Atheroms.

Von

E. C. van Leersum und **J. R. F. Rassers.**

(Hierzu Tafel VII und 1 Abbildung im Text.)

Die Mitteilung von O. Josué[1]) über die Wirkung des Adrenalins auf die Gefässwand des Kaninchens hat den Anstoss zu einer langen Reihe von Untersuchungen gegeben. Sein Versuch, bei diesem Tier durch intravenöse Einspritzung von Adrenalin atheromartige Arterienveränderungen hervorzurufen, ist von verschiedenen Forschern wiederholt worden und insoweit mit positivem Resultat, dass zwar nicht dieselben Abweichungen wie bei der menschlichen Arteriosklerose auftraten, aber doch wohl Aenderungen, hauptsächlich in den Medien.

Was die für die Erklärung der menschlichen Arteriosklerose wichtige Frage betrifft, ob diese Aenderungen einer giftigen Wirkung des obengenannten Stoffes oder einer hervorgerufenen Blutdruckerhöhung zuzuschreiben sind, so ist man darüber noch nicht einig. Beide Theorien, welche man zur Unterscheidung die chemisch-toxische und die mechanische nennen könnte, haben ihre Vertreter, die verschiedene Experimente zur Bestätigung ihrer Meinung herangezogen haben. Daneben wird aber auch die Auffassung verteidigt, dass die Aenderungen einer Zusammenwirkung beider Factoren zu verdanken seien.

Wo die Meinungen so verschieden sind, haben wir es für nicht überflüssig gehalten, einen neuen Versuch zur Lösung dieser Frage zu machen und eine Untersuchung der Giftigkeit des Adrenalins anzustellen.

Ehe wir die von uns benutzte Methode (bei welcher das Adrenalin in solcher Weise eingespritzt wurde, dass jede einigermassen beträchtliche Blutdruckerhöhung vermieden wurde) und die gefundenen Resultate beschreiben, erinnern wir daran, dass viele Forscher zur Vermeidung des mechanischen Effekts der Adrenalinwirkung, zugleich mit diesem Stoffe ein gefässerweiterndes Agens benutzten, das jede Blutdruckerhöhung aufheben konnte.

Braun[2]), Boveri[3]) und Waterman[4]) haben dazu Amylnitrit benutzt, Klotz[5]) Nitroglycerin und Mironescu[6]) Hydrochloras euphtalmini.

1) La Presse médicale. 1903.
2) Münchener med. Wochenschr. 1905.
3) Clin. med. Ital. 1906.
4) Habilitationsschr. Leiden. 1907.
5) Brit. med. Journ. 1906.
6) Romana med. 1905.



Waterman hat zur Vorbeugung einer Einwirkung des Amylnitrits auf das dadurch vielleicht unwirksam werdende Adrenalin, welche bei gleichzeitiger intravenöser Einspritzung leicht stattfinden könnte, den ersten Stoff intratracheal und das Adrenalin intravenös eingespritzt. Wir haben diesen Versuch wiederholt. Bei einem zuerst mit Urethan behandelten Kaninchen haben wir unter oberflächlicher Aethernarkose den Blutdruck in der rechten A. carotis bestimmt und inzwischen in eine Ohrvene 0,1 ccm einer 1 : 1000 Adrenalinlösung und in die Trachea 6 Tropfen Amylnitrit eingespritzt. Der Blutdruck blieb in diesem Falle wirklich innerhalb der physiologischen Grenzen. Aber wir würden es nicht wagen, hieraus die Schlussfolgerung zu ziehen, dass dies auch in anderen Fällen so sein wird, denn man kann bei intratrachealer Einspritzung die Resorption des Amylnitrits gar nicht beherrschen und die Möglichkeit ist nicht ausgeschlossen, dass das Amylnitrit nach der Resorption doch noch auf das Adrenalin einwirkt. Waterman gibt dies zu. „Die Gefahr dafür," so sagt er, „ist zwar nicht gross, wenn man den einen Stoff per tracheam und den anderen in die Ohrvene einspritzt, aber sie besteht doch immer." Wir möchten meinen, dass die Gefahr wohl gross ist, denn nach der Resorption müssen die beiden Stoffe einander begegnen. Auch gesteht Waterman, dass die Tiere den Versuch sehr schlecht ertragen haben, denn seine vier Versuchstiere starben nach der ersten, bzw. zweiten, vierten und sechsten Einspritzung. Wenn die Tiere so kurze Zeit am Leben bleiben, fehlt natürlich die Zeit für eine genügende Entwicklung der Gefässabweichung.

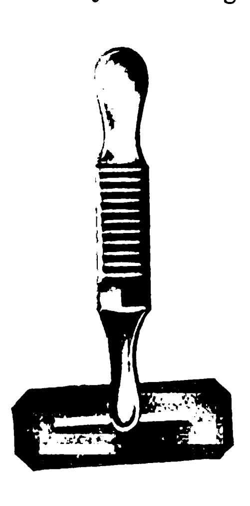
Mironescu gebrauchte als Adrenalin-Antagonisten Hydrochloras euphtalmini. Er spritzte diesen Stoff zugleich mit dem Adrenalin oder sofort nachher ein und fand in beiden Fällen zuerst eine starke Steigung des Blutdruckes und dann eine beträchtliche Senkung unter die physiologische Grenze. Bei zwei in dieser Weise behandelten Kaninchen fand er nach fünf Einspritzungen gut wahrnehmbare Arterienveränderungen, während bei zwei Kontrolltieren, welche nur mit Adrenalin, und bei zwei anderen, welche nur mit Euphtalmin behandelt worden waren, die Gefässe sich als normal ergaben. Er meint aus diesen Resultaten schliessen zu können, dass die Gefässveränderung nicht durch den hohen Blutdruck, sondern durch die plötzlichen Druckschwankungen hervorgerufen wird. Er geht jedoch nicht so weit, dass er jeden toxischen Einfluss ausschliessen will.

Auch diesen Versuch haben wir wiederholt; die combinierte Einspritzung hatte eine erhebliche Abnahme des Blutdruckes zur Folge, aber auch in den drei von uns ausgeführten Versuchen rief sie fast unmittelbar den Tod hervor. Nun haben wir auf weitere Versuche zur Aufhebung der mit der Adrenalinwirkung zusammen auftretenden, aber für unseren Zweck unerwünschten Blutdruckerhöhung mittels Angioplegica verzichtet und unsere Zuflucht genommen zu einfachen intravenösen Einspritzungen mit Adrenalinlösung von geeigneter Concentration.

Da es sich um das Studium von Arterienveränderungen handelt, entsteht leicht die Frage, weshalb wir das Adrenalin nicht unmittelbar in eine Arterie eingespritzt haben. Bei einer eingehenden Betrachtung wird es jedoch klar sein, dass dabei grosse Schwierigkeiten auftreten

würden. Erstens ist die intravenöse Einspritzung viel leichter und einfacher; sie verlangt keine minutiöse aseptische Massnahme und lässt sich schon dadurch viel öfter wiederholen, was für unseren Zweck unbedingt nötig war. Zweitens wäre eine intraarterielle Einspritzung nur möglich mit sehr verdünnten Lösungen, denn ein geringes Uebermass von Adrenalin würde im peripheren Teile des Gefässes Gefässkrampf hervorrufen und das Einströmen der Flüssigkeit sehr gehindert haben, was auch durch einen Embolus geschehen könnte. Aus diesen Gründen haben wir die intravenösen Einspritzungen den intraarteriellen vorgezogen.

Die Einspritzung geschah in eine Ohrvene mittels der Nadel einer Pravazschen Spritze, welche durch einen mit einem Quetschhahn versehenen Gummischlauch mit einer Bürette verbunden war, in der sich die Adrenalinlösung befand. Damit die Nadel auf ihrer Stelle befestigt blieb und das Gefäss nicht beschädigt wurde, gebrauchten wir eine kleine Pinzette, deren einer Arm in der Querrichtung mit einer länglichen Metall-



platte versehen war, während der andere ebenfalls in der Querrichtung eine kupferne Rinne trug, um die Nadel zu führen. Zwischen den Armen der Pinzette wurde der Teil des Ohres eingeklemmt, wo die Einspritzung geschehen sollte, so dass eine Verschiebung der Nadel so gut wie ausgeschlossen war. Dieser einfache Apparat hat uns sehr gut gefallen. Die Flüssigkeit strömte gleichmässig ein, auch wenn das Tier die Ohren bewegte und sogar wenn es den Kopf stark schüttelte. Das Kaninchen befand sich in dem bekannten, mit einem Schubdeckel versehenen Kasten. Die Concentration der Adrenalinlösung betrug 1 : 200000 oder $^1/_{200}$ mg Adrenalin pro Cubikcentimeter.

Wiederholt haben wir uns überzeugt, dass diese Lösung, wenn sie mit einer Geschwindigkeit von 2 ccm pro Minute in die Vena einströmte, keine nennenswerte Blutdruckserhöhung hervorrief. Aus der Curve kann man dies sehen.

Als Versuchstier diente ein Kaninchen, das zuvor mit 600 mg Urethan pro Kilogramm Körpergewicht eingespritzt worden war und weiter mit möglichst wenig Aether in Narkose gehalten wurde. Auf Signal 1 fängt die Einströmung an; die fortwährend controllierte Strömungsgeschwindig-

keit betrug $^1/_2$ ccm pro Minute. Auf Signal 2 wurde diese erhöht auf 1 ccm und auf Signal 3 auf 2 ccm. Die Blutdruckcurve zeigt nirgendwo ein einigermassen ausgeprägtes Maximum; wohl ergibt sich, dass der Druck zugenommen hat, aber nicht nennenswert und er bleibt stets unter der physiologischen Grenze. Auf Signal 4 hörte die Einströmung auf und es erfolgte eine unbedeutende Abnahme des Blutdruckes, wieder ein Beweis für die geringe gefässverengende Wirkung der Adrenalinlösung. Zur Controlle des Adrenalins und des Versuchstieres wurden schliesslich 0,2 ccm einer 1 : 1000 Lösung eingespritzt. Unmittelbar darnach nahm der Blutdruck stark zu, wie aus der Curve ersichtlich ist.

Wiederholungen dieses Versuches lieferten dieselben Resultate, so dass wir gemeint haben, weiterhin diese Einspritzungsweise anwenden zu können ohne Gefahr für eine complicierende Blutdruckerhöhung. Sicherheitshalber haben wir nicht mit einer grösseren Stromgeschwindigkeit als 1 ccm pro Minute gearbeitet.

Weiterhin haben wir untersucht, ob es möglich ist, durch langsame Einspritzung einer 1 : 200000 Adrenalinlösung den Adrenalingehalt des Blutes merklich zu erhöhen, und ob dieser Stoff genügend lange im Blute bestehen bleibt. Denn das Adrenalin ist ein sehr labiler Stoff, der durch Oxydation leicht seine Wirksamkeit verliert. Um die Anwesenheit dieses Stoffes im Blute zu zeigen, haben wir die Methode von Läwen-Trendelenburg[1]) gebraucht, mit der von O'Connor[2]) angegebenen Verbesserung, nämlich dem Auffangen des Blutes in einer Lösung von Citras natricus, wodurch bei der Gerinnung die Bildung von vasoconstrictorischen Stoffen verhindert wird. Es hat sich ergeben, dass es möglich ist, mit der oben beschriebenen Methode den Adrenalingehalt des Blutes beträchtlich zu erhöhen.

Fig. 2 zeigt den Unterschied zwischen dem Gehalt vor und dem nach der Einspritzung.

Die erste und die zweite Linie stellen die Tropfgeschwindigkeit dar, mit der die Ringersche Flüssigkeit durch die Hinterbeine eines Frosches strömt. Bei dem Pfeilchen fängt die Wirkung des eingespritzten Plasmas an. In der oberen Linie sieht man kaum eine Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit; das Plasma rührte von einem normalen Kaninchen her. Die dritte Linie (die zweite und die vierte geben die Zeit an) zeigt eine starke Abnahme der Geschwindigkeit. Diese Abnahme trat auf nach Einspritzung des Plasmas desselben Kaninchens, nachdem es während einer halben Stunde mit einer schwachen Adrenalinlösung eingespritzt worden war.

Der Adrenalingehalt wurde also merklich erhöht; es lässt sich aber nicht genau bestimmen wieviel; dazu reichen die gebräuchlichen Methoden nicht aus. Und weil man nicht weiss, wie lange das Adrenalin im Blute unverändert bleibt, kann man den Gehalt auch nicht schätzen. Dass aber die Concentration stark genug war, um toxische Wirkungen hervorzurufen, geht daraus hervor, dass der Urin, der durch die grossen Mengen eingespritzter Flüssigkeit sehr verdünnt war, noch 0,05—0,2 pCt. Glykose

1) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1904. Bd. 51 und 1910. Bd. 63.

2) Ebenda. 1912. Bd. 67.



enthielt. Die hohe Concentration blieb bestehen, so lange die Einspritzung dauerte; hörte diese auf, so war das Adrenalin bald verschwunden. Um die Umstände möglichst günstig für eine toxische Einwirkung zu machen, war also eine lang fortgesetzte Zufuhr eine erste Bedingung. Bei unseren ersten Tieren währte jede Einspritzung ungefähr 45 Minuten und strömte also jedesmal die in 0,2 ccm einer 1:1000 Lösung vorhandene Menge ein. Dies ist zweimal soviel wie die von Josué jeden zweiten Tag eingespritzte Menge. Die Erfahrung lehrte jedoch, dass man ruhig stundenlang einspritzen kann, und so sind wir dazu gekommen, Einspritzungen von 7 Stunden zu machen. In der Weise haben wir in einer Sitzung 400 ccm einer 1:200000 Lösung in die Blutbahn geführt, d. h. ein Quantum von Adrenalin, das 20 Einspritzungen von Josué entspricht,

Wir haben auch versucht, die Einspritzungen möglichst oft zu wiederholen und zu diesem Zwecke bei denjenigen Kaninchen, deren Ohrvenen zu bald thrombosierten, auch die Vv. jugulares benutzt. In der Weise haben wir bei einigen Tieren die Anzahl der Einspritzungen bis 11 ausgeführt, und ist es uns also gelungen, dem Körper relativ sehr grosse Mengen Adrenalin zuzuführen. Diese Menge betrug z. B. für eins der Kaninchen nicht weniger als 4 Liter, also 20 mg Adrenalin (= 200 Einspritzungen von Josué), verteilt über einen Zeitraum von fast 2 Monaten.

Die kleinste Menge betrug 2,5 mg; den übrigen Tieren wurden bzw. 7,4, 8,3, 13, 15,2, 18,2 und 19,2 mg eingespritzt[1]). Die Tiere haben die Einspritzungen gut vertragen. Nur wurden sie mager. Zwei starben an acuter Enteritis, zwei an acuter Pneumonie, während die übrigen vier absichtlich getötet worden sind.

Die Resultate unserer Untersuchung können wir kurz zusammenfassen: Bei keinem der acht Kaninchen haben wir irgendeine Abweichung in den Gefässen oder in dem Herzen gefunden.

Von allen Tieren haben wir das Gefässsystem genau untersucht, nicht nur das Herz und die Aorta, sondern auch die A. pulmonalis, die Carotiden und die grösseren Gehirnarterien, die Aa. renales, femorales und die Arterien des Mesenteriums, kurz alle Gefässe, welche mit dem blossen Auge wahrgenommen werden konnten. Wir haben sie sehr sorgfältig bloss gelegt, nach der Peripherie aufgeschnitten, auf der Innenseite besichtigt und wo nur eine zweifelhafte Stelle gefunden wurde, diese mikroskopisch untersucht, aber, wie schon gesagt, mit negativem Resultat.

Der folgende Fall zeigt, wie grossen Einfluss der Zufall auf die Resultate haben kann.

Eins der zu unserem Zweck bestimmten Kaninchen starb, ehe wir mit den Einspritzungen angefangen hatten, an einer Enteritis acuta, und bei der Section ergab sich, dass sich im Arcus aortae zwei verdickte Stellen befanden, die eine, welche in das Lumen des Gefässes hineinragte, von der Grösse von 4 qmm, die andere 8 qmm, welche eine Aushöhlung zeigte. Aus der mikroskopischen Untersuchung ergab sich die Anwesenheit einer Nekrose der Media mit gestreckten elastischen Fasern. Die Herde waren umgeben mit pyknotischen Kernen. An einer Stelle befanden sich grössere Zellen mit dunkelem Kern, welche von Waterman in seiner Habilitationsschrift

1) Die ausführlichen Protokolle findet man in J. R. F. Rassers: Bydrage tot de kennis van het experimenteele Adrenaline-Atheroom. Habilitationschrift. Leiden 1913.



beschrieben worden sind. Dieselben fanden sich jedoch nur in der Media. Die Intima war normal. Wäre dies Tier auch nur ein paar Mal eingespritzt geworden, so hätte unsere Aussage über das Resultat unserer Adrenalineinspritzungen weniger entschieden sein müssen.

Das negative Resultat unserer Versuche ist ein Argument dagegen, dass eine chemisch-toxische Wirkung des Adrenalins die Ursache des experimentellen Atheroms ist. Wenn man dafür Sorge trägt, das mechanische Moment der Adrenalinwirkung und die grosse Blutdruckerhöhung auszuschliessen, so kommt es sogar nach Zufuhr von grossen Mengen nicht zu pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Arterien.

Aber wie muss man denn das experimentelle Atherom erklären? Die Versuche von Klotz und Harvey[1]) zeigen die Richtung, in der man die Erklärung suchen muss.

Es gelang Klotz, bei Kaninchen Gefässveränderungen hervorzurufen, indem er die Tiere täglich einige Minuten an den Hinterbeinen aufhing. Harvey erreichte dasselbe Resultat durch täglich wiederholte kurze Compression der Bauchaorta. In beiden Fällen müssen, insoweit kein spontanes Atherom vorlag, die wahrgenommenen Abweichungen der Blutdruckzunahme zugeschrieben werden. Dass diese Zunahme beträchtlich gewesen ist, geht aus den an einem in vertikalem und horizontalem Stand gehaltenen Kaninchen und den vor und während dem Zudrücken der Bauchaorta ausgeführten Messungen hervor. Wir gebrauchten dazu die in Pflügers Archiv[2]) beschriebene Methode für unblutige Blutdruckmessung und fanden, dass der Blutdruck im Mittel im horizontalen Stand 178 cm und im vertikalen 199 cm Wasser betrug. Weiter ergab sich, dass der Blutdruck durch das Zudrücken der Aorta von 178 cm auf 214 cm Wasser stieg.

Die Tatsache, dass die von Josué hervorgerufenen Gefässveränderungen sich hauptsächlich auf die Aorta beschränken, ist auch ein Beweis für die mechanische Ursache des Adrenalinatheroms. Für diese auch von anderen und von uns wahrgenommene Erscheinung kann man nach unserer Meinung nur eine einzige befriedigende Erklärung geben und zwar diese, dass unter dem Einfluss des Adrenalins sich hauptsächlich die kleineren Gefässe verengen, wodurch der Widerstand gegen den Blutstrom in der Peripherie sehr gross wird. Dies ruft eine beträchtliche Druckerhöhung hervor, welche hauptsächlich in den grossen Arterien zum Ausdruck kommt und zumal in der Aorta, die durch ihre relativ schwache Muskelschicht weniger widerstandsfähig sind und übermässig ausgedehnt werden, wo auch auf den schwächeren Stellen das Gewebe leicht zerreisst.

Die Vertreter der chemisch-toxischen Theorie sind auf diese bemerkenswerte örtliche Beschränkung des experimentellen Adrenalinatheroms gestossen. Erb jr.[3]) schreibt: „Wir werden einstweilen zu der Annahme gedrängt, dass die Arterienerkrankung hervorgerufen wird durch eine directe Giftwirkung auf die glatten Muskelzellen der Gefässwand. Ohne

1) Centralbl. f. allg. Path. u path. Anat. 1908. Bd. 19. Virchows Arch. 1909. Bd. 196.

2) 1911. Bd. 142.

3) Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. 1905. Bd. 53.



Zweifel weist die histologische Analyse, wie oben gezeigt wurde, am entschiedensten auf diese Deutung hin, die aber keineswegs einer befriedigenden Erklärung der Tatsachen gleichkommt. Denn rätselhaft bleibt, dass nur die grössten Arterien von der Erkrankung ergriffen werden, die Organarterien aber (soweit sie bisher untersucht wurden) verschont bleiben, während doch gerade sie und die übrigen peripheren Gefässe durch das Adrenalin in eine den Blutdruck so eminent steigernde Contraction versetzt werden."

Nach unserer Meinung ist die Sache gar nicht rätselhaft. Im Gegenteil, man kann sie aus mechanischen Gründen sehr gut erklären. Die durch eine Einspritzung von $^1/_{10}$ ccm einer 1:1000 Adrenalinlösung hervorgerufene allgemeine Verengung der peripheren Gefässe treibt das Blut nach den Hauptarterien, namentlich nach der Aorta, und erzeugt da eine starke Füllung und einen Blutdruck, der das Doppelte des Normalwertes und sogar noch mehr betragen kann. Das Herz kann im Anfang diesen Widerstand kaum überwinden, denn der Puls versagt und die grösseren Gefässe, wie z. B. die Carotis, fühlen sich hart wie ein Pflasterstein an. Es ist klar, dass dieser enorme Druck sehr schädlich für das Gewebe der Aortawand ist. Dies geht schon daraus hervor, dass auf die Blutdruckerhöhung fast unmittelbar eine sehr beträchtliche Senkung folgt. Der eine von uns hat früher Curven veröffentlicht[1]), woraus nicht nur diese Abnahme deutlich ersichtlich ist, aber woraus auch hervorgeht, dass diese Reaction noch tagelang fortdauert. Wir meinen, dass dies nicht nur eine Folge der auf den Krampf folgenden Abspannung der Muskelzellen, sondern auch der übermässigen Ausdehnung der Aorta ist.

Hieraus geht hervor, dass die Adrenalineinspritzungen von Josué und dessen Nachfolgern von keinem Gewicht für die Erklärung des spontanen Atheroms sind, weder bei dem Tiere noch bei dem Menschen. Es sind nur rohe Versuche, die in keiner Hinsicht den wirklichen bei der Entwicklung des Atheroms auftretenden Sachverhalt darstellen, sondern in denen die Gefässwand einer widernatürlich starken Kraftprobe unterworfen wird, die sie einfach nicht ertragen kann.

1) Pflügers Archiv. Bd. 142.

XIII.

Aus der Therapeutischen Fakultätsklinik der Universität zu Warschau.

Untersuchungen über die Gallenabsonderung beim Menschen unter einigen Nahrungs- und Arzneimitteln.

Von

Prof. **A. J. Ignatowski** und Dr. **Ch. Monossohn.**

(Mit 2 Curven im Text.)

Die Gallenabsonderung kann als Gegenstand der Untersuchungen nach zwei Richtungen vorgenommen werden. Man kann erstens die Bedingungen, unter welchen die Galle sich ins Duodenum ergiesst, und zweitens die gallenabsondernde oder gallensecretorische Function der Leber verfolgen. Diese beiden Processe, welche ganz unabhängig von einander sind, äussern sich dadurch, dass die Gallenabsonderung der Leber fortwährend besteht, jedoch mit verschiedener Intensität, das Secret der Leber aber — Lebergalle — ergiesst sich nicht fortwährend in die Gallenblase, welche es füllt, und hauptsächlich in dieser eine festere Consistenz annimmt. Genauere Forschungen über die Bedingungen des Gallenergusses in die Gedärme wurden erst nach der im Jahre 1898 von Prof. Pawlow angelegten Fistel des Ductus choledochus möglich. Die Idee dieser Fistel bestand darin, dass er einen Teil der Wandung des Duodenums samt seiner Schleimhaut auf die Oberfläche des Körpers ausmünden liess, entsprechend der Mündungsstelle des Ductus. Mittels dieser Fistel suchten G. G. Brüno (1) und N. N. Kladnizki (2) die Bedingungen des Gallenergusses ins Duodenum zu erforschen. Der andere Teil der Frage — die gallensecretorische Function der Leber — wurde bedeutend früher (im Jahre 1844) untersucht, wo Schwann zuerst eine Fistel der Gallenblase angelegt hat. Von da an bis zur Gegenwart fehlte es an experimentellen Untersuchungen nicht. Aber viele Forscher haben in ihren Schlüssen den Grundunterschied zwischen Gallensecretion der Leber und dem Eintritt der Galle ins Duodenum sehr undeutlich angegeben. Ausserdem wurden natürlich alle diese Untersuchungen an Hunden vorgenommen. Analoge Untersuchungen bei dem Menschen sind begreiflicherweise nur in seltenen Fällen von äusseren Fisteln der Gallenblase beim Verschluss des Ductus choledochus möglich. Oefters sind Indicationen zu solcher Fistelanlegung bei Fällen von krebsartigen Neubildungen an der Papilla duodeni geboten, wenn die radikale Operation, an und für sich sehr compliciert, schon unmöglich ist. Man kann annehmen, dass im Laufe der Zeit solche Untersuchungen beim Menschen noch weniger ausgeführt werden durch die sehr begreifliche Bestrebungen, eine äussere Fistel durch eine innere, d. h. durch eine Mündung zwischen der Gallenblase und Duodenum, zu ersetzen.



Wir hatten Gelegenheit, in unserer Klinik einen ähnlichen Fall zu beobachten und zu untersuchen. Die Krankengeschichte dieses Falles ist kurz folgende:

Anfangs November 1912 wurde aus der chirurgischen Klinik (Prof. M. M. Kusnezow), nach einer dort überstandenen Operation an Hämorrhoiden, in die therapeutische Klinik ein intelligenter Kranker von 36 Jahren überführt, der eine Fistel der Gallenblase hatte. Im Herbst 1911, nach einigen Anfällen, die stark schmerzend im rechten Hypogastrium auftraten, bekam er Gelbsucht. Die Gelbsucht schritt schnell vorwärts, und im Januar 1912 wurde dem Kranken eine Operation vorgeschlagen. Steine waren nicht vorhanden, nur die Anwesenheit einer anscheinend bösartigen Geschwulst wurde constatiert. Da bei der Operation die Herztätigkeit schwach wurde, so hatte man keine Zeit zur Cholecystoenterostomie, und es wurde vorübergehend eine äussere Fistel der Gallenblase angelegt. Nach der Operation verschwand die Gelbsucht, an deren Stelle Blässe trat.

Den Sommer brachte der Kranke auf dem Lande zu, wo er an Gewicht fast um 18 kg zunahm. Er bekam aber hämorrhoidale Blutungen, die Bleichsucht steigerte sich und zwang den Kranken zu einer neuen Operation — Entfernung der hämorrhoidalen Wülste. Zur Anlegung einer inneren Gallenblasenfistel war der Kranke noch zu schwach und anämisch.

Da wir an diesem Patienten einen passenden Fall hatten, so entschlossen wir uns, bei ihm einige Bedingungen der Gallensecretion zu verfolgen.

Aber vorläufig war zum Zwecke der genaueren Diagnostik notwendig, beim Kranken zu constatieren, inwiefern eine Störung in seinem allgemeinen Befinden vorhanden war, ob Veränderungen der Verdauungsfunction und ob eine vollständige Verhinderung des Gallenüberganges ins Duodenum vorhanden sei. Um nicht den ganzen Status praesens zu berichten, werden wir uns nur mit Folgendem begnügen. — Das Körpergewicht, bei seinem mässigen Wuchs, 57,5 kg, Fettpolster mässig, bedeutende Blässe des Gesichts, welche sich durch die Analyse des Blutes erklärt: Erythrocyten 2200000, Hämoglobin (Gowers-Sahli) 20 pCt., Leukocyten 11000, meistens Polynucleäre. Am Herzen — Spitzenstoss und Art. pulmonalis — anämische Geräusche. Die Leber reicht in der Lin. mamillaris um 2 Querfinger breit über den Rand der falschen Rippen, sie ist fester als sonst, aber nicht schmerzhaft. Die Temperatur schwankt zwischen 36,5—37,5 °. Was die Verdauungsfunction anbelangt, so konnte der Kranke alles essen ausser grober und fester Nahrung. Fleisch in grober Art rief öfters Erbrechen hervor. Schon bei mikroskopischer Beobachtung der Fäces konnte man beobachten, dass das Secret des Pankreas doch einen Zutritt zu den Gedärmen hat. Aber trotzdem wurde doch an dem nach Boldirew entnommenen Darmsafte eine Untersuchung vorgenommen. In dem gewonnenen Darmsaft wurde die Anwesenheit von Trypsin constatiert: erstens durch den Versuch mit Carminfibrin, dabei hat sich der Pankreassaft nach 24 Stunden mit Carmin gefärbt. Das nicht gefärbte Fibrin gab mit demselben alkalischen Saft nach 24 Stunden eine deutliche Biuretreaction. Der Versuch mit Jodoform in Glutoidkapseln nach Sahli (3) (das Präparat von der Firma Hausmann) gab bei der Reaction auf Jod im Speichel eine Verspätung (statt 4 Stunden erst nach $6^1/_2$ Stunden). Die Analyse des Darmsaftes und danach der Fäces zeigte auch die Ursache der Bleichsucht. Bei der Milchnahrung gab der Darmsaft eine schwache Reaction, und die Fäces bei denselben Bedingungen eine sehr deutliche Reaction auf Blut. Die Fäces waren breiig, nicht scharf riechend und grauleimig gefärbt. Sie enthielten weder Galle noch Stercobilin. Auch Cholämie war nicht vorhanden, im Urin nur Spuren von Gallenpigment. Auf Grund dieser Untersuchungen nahmen wir beim Kranken entweder einen Verschluss des Ductus choledochus infolge einer ulcerierten Neubildung neben der Ampulla Vateri, oder eine Neubildung an der Ampulla Vateri selbst an, welche die Mündung des Ductus Wirsungianus nicht



gänzlich schliesst. Bei vollständigem Verschluss der beiden Ductus mit der Neubildung musste man an einem doppelten Wirsungianus denken. Die physiologischen Functionen litten hauptsächlich infolge der Darmacholie und Bleichsucht. Die Krebskachexie fehlte. — Der Kranke hielt sich in der Klinik länger als drei Wochen auf. Während dieser Zeit erhielt der Patient, ausser den Tagen mit specieller Diät, nur milchige und vegetarische Nahrung: Fleisch, Huhn nur als Leckerei. Die Nahrung bestand aus Suppe, Milch, Eiern, Gelee, Obstpuree, Semmel und mässig Butter. Dazu kam noch ein Brei oder je nach dem Versuch irgend ein Eiweiss. Alles in solcher Menge, dass der Patient während der Zeit der sämtlichen Versuche nicht nur an Gewicht verlor, sondern um 5 Pfund zunahm. — Das weitere Schicksal des Kranken war traurig. Er wollte sich durchaus einer radikalen Operation unterziehen, und reiste zu diesem Zwecke nach Berlin, wo er in der Klinik des Prof. Kehr Aufnahme fand. Im Laufe von 2 Tagen, nachdem ihm eine innere Fistel der Gallenblase angelegt wurde, starb er an einem Collaps. — Die Section ergab einen Krebs der Ampulla Vateri, der in das Pankreas überging.

Es ist selbstverständlich, dass unser Kranker nicht als Object zur Untersuchung der physiologischen Gallensecretion dienen konnte, aber trotzdem waren doch vergleichende Untersuchungen einzelner Factoren der Gallensecretion wohl möglich.

Solche ähnlichen Untersuchungen an Patienten sind nicht sehr selten. So hatte Brand (4) 9 Fälle mit Fisteln der Gallenblase, die er persönlich beobachtet und in einer tüchtigen Arbeit gesammelt hat. Bei ihm findet man noch Hinweise auf 32 Fälle anderer Autoren, von welchen 8 Fälle von Hammarsten (5) stammen, wo die chemische Zusammensetzung der Galle ganz genau untersucht war. Die folgenden Autoren haben noch etwas zu den alten Untersuchungen beigetragen: Fedeli (6), Strauss (7), Seydel (8).

Je nach dem Bedürfnis werden wir nochmals auf diese Ergebnisse zurückkommen; und jetzt verfolgen wir unseren Fall. Noch einige Worte über den Plan und die Methoden der Untersuchungen. Die aus der Fistel ausfliessende Galle sammelte man im Laufe von 24 Stunden. Als Anfang der Gallensammlung nahmen wir die Mittagsstunde 12—$12^1/_2$ Uhr. Nachmittags nahm man Portionen nach 1, 2, 3, 4, 5, 6 Stunden, und nachdem kam die abendliche Portion, dann ein oder zwei nächtliche und eine morgens bis 12 Uhr, im allgemeinen 9—10 Portionen. In jeder Portion wurde untersucht: die Menge der Galle mit dem Pyknometer, das specifische Gewicht und der Gehalt an Bilirubin, Cholesterin und Eiweiss. Die Menge des Bilirubins wurde spectroskopisch bestimmt nach dem Princip, das im Jahre 1911 beschrieben wurde (9). Aber für die spectroskopische Bestimmung des Bilirubins in der Galle brauchten wir nicht die Diazoverbindungen, die zu solchen Zwecken bei Untersuchung des Harns so notwendig sind, sondern wir haben unmittelbar die Galle spectroskopisch untersucht, bestimmend den „Extinctionscoefficient“ — den Grad der Gallenlösung bis zum Verschwinden des Spectrums. Bilirubin gibt, wie bekannt, eine Verdunkelung der ganzen rechten Hälfte des Spectrums. Zur Demonstration der genügenden Empfindlichkeit der Methode nehmen wir zum Vergleich, dass in unserem Fall das Bilirubinquantum zwischen 8—30° schwankt (die Blasengalle gab in einem Falle, entnommen aus der erweiterten Gallenblase zur Zeit der Operation, 87°



Bilirubin). Multipliciert man den Grad der Lösung der Galle mit dem ganzen Quantum der abgesonderten Galle, so erhalten wir die bedingte Zahl des allgemeinen Quantums des Bilirubins.

Die Frage der Entstehung des Cholesterins in der Galle ist zurzeit noch nicht ganz klar. Doyon und Dufourt (10) hatten gelegentlich geäussert, dass der Gehalt des Cholesterins in der Galle unabhängig von seinem Vorhandensein in der Nahrung ist. Naunyn glaubte, dass das Cholesterin ein Product des Uebergangsepithels der Gallenblase oder der Gallenwege sei [Jankau (11)]. Von den Autoren der letzten Zeit glaubte Röhmann (12), dass Cholesterin sich aus zerstörten roten Blutkörperchen bildet. Guy Laroche und Charles Flandin (13) lehnen auch bei der Bildung des Cholesterins den Anteil der Wandungen der Gallenwege ab. Mit Rücksicht darauf, dass die Meinungen darüber recht verschieden sind, entschlossen wir uns, in unserem Fall die Cholesterinbestimmungen vorzunehmen in der Hoffnung, dass es vielleicht uns gelingen würde, den Zusammenhang zu finden, wo das Quantum der Cholesterinausscheidung unter dem Einfluss vou sämtlichen Reizen auf die Leber sich verändert. Von den Bestimmungsmethoden wählten wir die colorimetrischen von A. Grigant (14), die am wenigsten compliciert ist im Vergleich zu den anderen.

Vor allem war unsere Aufgabe, die Frage zu lösen, mit welcher Galle wir eigentlich zu tun haben, mit der aus der Blase, d. h. mit derjenigen, welche sich in der Gallenblase sammelt wie in einem Reservoir, oder mit der Lebergalle. Zu Gunsten dessen, dass die Galle aus der Leber stammte, sprach der Umstand, dass die Galle sich in der Blase nicht aufhielt. Sie floss frei ab, da sie einen breiten Drain hatte. Endgültig löste die Frage die Analyse der Galle. Wie die Zahlen der Tabelle I zeigen, stammte die Galle unzweifelhaft aus der Leber.

Tabelle I.

	Galle aus der Gallenblase	Lebergalle	
		Nach Weinland (15)	Unser Fall, Tagesmenge
Specifisches Gewicht	1012—1040	1008—1009	1009--1012
Cholesterin.	0,99—0,87	0,048—0,16	0,04—0,07

Wenn die Galle, die wir erhielten, zur Leber gehört, so ist es klar, dass unsere sämtlichen Untersuchungen die gallebildende Function der Leber betreffen, ihre Reaction auf diese oder jene Reize. Unser Fall schied in den Controlltagen etwa 500 ccm Galle aus. Diese Zahl steht unter der Norm, die man beim Menschen nach der Meinung von Autoren constatiert hat (z. B. Copeman und Winston haben bei einer Frau von 25 Jahren, Gewicht 43,7 kg, 860—1000 g gefunden; Mayo Robson hat bei einer 42 jährigen Frau, Gewicht 53 kg, eine Zahl von 734—1122 g gefunden). Aber auch a priori müssen unsere Zahlen etwas niedriger als die physiologische Grenze sein, wenn wir alle Ergebnisse sämtlicher Autoren in Betracht



ziehen, von Schiff (16) beginnend. Schiff hat eine Gallenblasenfistel angelegt, eine sogenannte „amphibole", welche die Möglichkeit gab, den Strom der Galle nach Wunsch entweder in den Darm oder nach aussen zu richten. Schiff kam zu der Meinung, dass die Galle, die in den Darm eingetreten ist, von ihm angesaugt wird und durch die Zweige der V. portae wieder zur Leber zurückkehrt, wobei sie die Gallensecretion etwa um $^1/_3$ des Quantums verstärkt. Bei uns fehlte das Agens, denn die Galle trat nicht in den Darm ein. Es ist noch zu bemerken, dass die Zahlen, die sämtliche Autoren als Tagesmenge der Gallensecretion angeben, sehr verschieden sind. So fanden wir bei Brand die Tagesmenge von 16—1083 g. Die Autoren bemühen sich nicht, die Ursachen dieses Unterschiedes zu erklären. Scheinbar wird der Zustand der Leber von ihnen gar nicht berücksichtigt.

Die andere Frage, mit der wir uns beschäftigten, ist die Bestimmung der Gallensecretion im Zusammenhang mit der Art der Nahrung. Dass die Galle durch die Verdauung in den Darm entleert wird, ist zweifellos, aber wie darauf die Leber reagiert, ist schliesslich noch nicht bestimmt. Allerdings finden wir eine Reihe bemerkenswerter Hinweise noch bei C. Voit (17) und seinen Zeitgenossen. Aus diesen Arbeiten erfahren wir, dass die Tagesmenge der Galle mit der Menge des eingeführten Fleisches steigt, jedoch nicht ganz proportional, sondern in geringerem Verhältnis. Im Gegensatz zum Fleisch wird das Quantum der abgesonderten Galle bei Kohlehydraten und besonders bei Fetten nicht vermehrt. Bei Wassereinnahme steigt die Gallensecretion bedeutend. Bei der Fütterung mit Fleisch einmal täglich wird das Maximum der trocknen Galle in den ersten Stunden ausgeschieden. Bei der Verteilung derselben Nahrung gleichmässig auf 24 Stunden wird die Curve der Gallensecretion mehr gleichmässig und sinkt zur Nachtzeit. In der neuen Literatur sind dieser Frage die Arbeiten von da Barbera (18), A. Loeb (19), W. Weinberg (20) gewidmet. Obwohl die alten und neuen Untersuchungen diese Frage von einigen Gesichtspunkten berücksichtigen, sind jedoch die erhaltenen Ergebnisse noch nicht so überzeugend, dass sie alle Zweifel zu lösen imstande sind. So schreibt Prof. Werigo in seinen „Grundzügen der Physiologie": „Das Studium des Verhältnisses zwischen der gallensecretorischen Function der Leber und verschiedenen Bedingungen der Verdauung bringen uns zum Schluss, dass zwischen diesen kein deutlich ausgesprochener Zusammenhang vorhanden ist, und auch in den Fällen, wo irgend eine Abhängigkeit zwischen ihnen bestimmt werden kann, so ist sie eine solche, dass sie sich schlecht mit der Anerkennung für die gallensecretorische Function der Leber ausschliesslich ihrer Bedeutung für die Verdauung übereinstimmt". („Grundzüge der Physiologie", Bd. 2, Seite 834.)

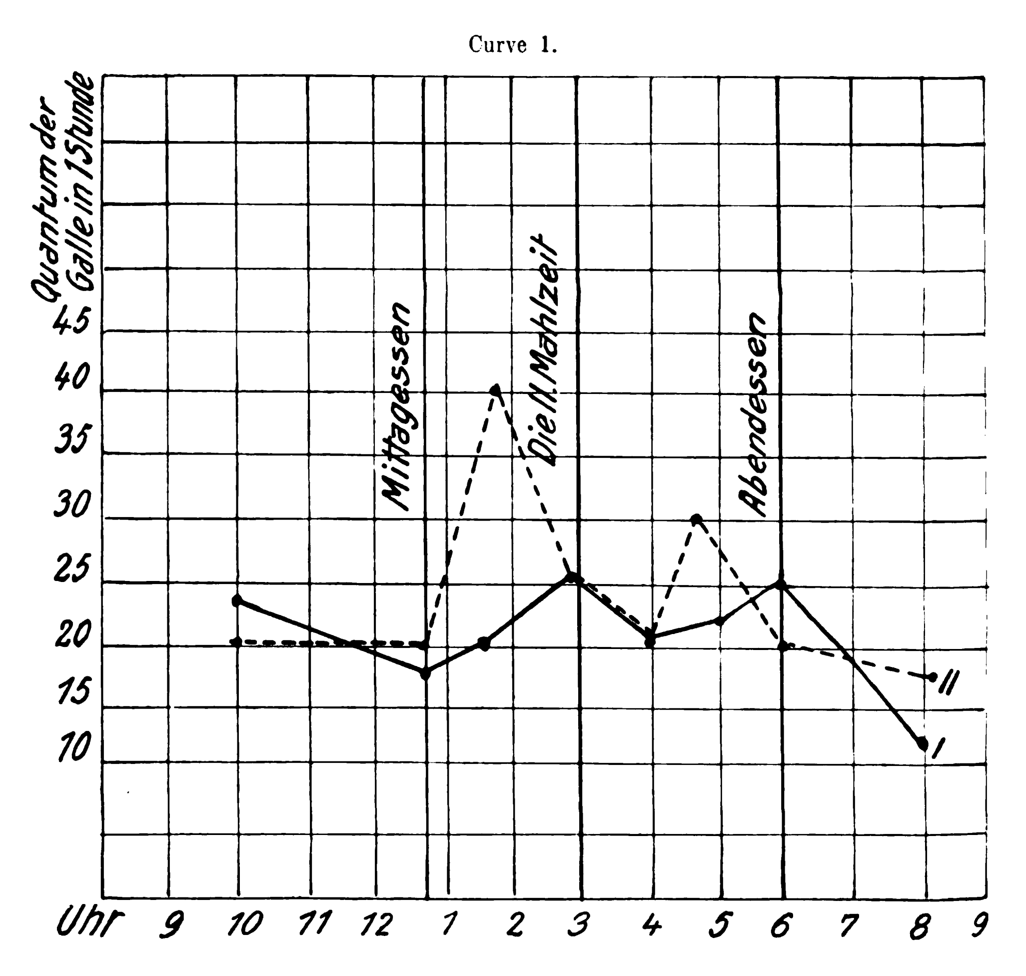
Infolge dessen hielten wir es nicht für nötig, noch neue Angaben zur Lösung dieser Frage beizutragen.

Die Curve 1 kann als Demonstration für den Unterschied der Gallensecretion dienen in den Fällen, wo die Nahrung in gleichen kleinen Mengen im Laufe des Tages gegeben wurde, oder wenn die Hauptmasse der Nahrung zum Mittagessen eingenommen wurde.



Im ersten Falle (ununterbrochene Curve) bekam der Kranke 1685 g Flüssigkeiten und 1155 Calorien; im zweiten Falle (punktierte Curve) bekam der Kranke etwa 3290 g Flüssigkeit und 2600 Calorien. Wie man aus dem Dargestellten sieht, war beim zweiten Male in der Nahrung der Caloriengehalt und die eingeführte Flüssigkeitsmenge fast verdoppelt. Das Quantum der ausgeschiedenen Galle war im ersten Tage (der Kranke ass nicht viel) 458 g, Bilirubin-Einheiten waren 694, das spec. Gewicht der Tagesmenge betrug 1009. Das Ausscheidungsquantum der Galle am zweiten Tage (der Kranke ass viel) war folgendes: die Tagesmenge betrug

Curve 1.



478 g, Bilirubin-Einheiten 1128, das spec. Gewicht der Tagesmenge 1011. Die beiden Curven sind ihrer Natur nach ähnlich; es sind auch leicht zwei Maxima zu unterscheiden.

Am Hungertage sind beide Maxima bedeutend niedriger als am Tage der reichlichen Kost. Das erste Maximum ist am Hungertage zur 3. Stunde, das zweite in der 6. Stunde. An der Curve des Fütterungstages rückt das Maximum auf: das erste an die 2. Stunde, das zweite an die 5. Stunde. Das spec. Gewicht des ersten Maximums ist höher als das des zweiten. Zur Zeit des ersten Anstiegs der Gallensecretion ist die Galle bedeutend reicher an Bilirubin als zur Zeit des zweiten.



Tabelle II.

	Die Periode des ersten Anstieges (2. und 3. Stunde)	Die Periode des zweiten Anstieges (5. und 6. Stunde)
Gallenquantum	47	47
Coefficient des Bilirubins	16 und 18	17 und 8
Specifisches Gewicht	1011	1009

Es kommt daher, dass das erste Maximum das verdauende ist. Es ist diejenige Galle, welche den Saft des Pankreas activiert, welche bei der Verdauungsarbeit tätig und deshalb reich an ihren Wirkungsagentien, z. B. Gallensalzen ist, mit einem Wort die Verdauungsgalle.

Wie der Mechanismus des ersten Maximums der Gallenausscheidung ist, ist vorläufig mit genauer Bestimmtheit schwierig zu sagen.

Diesen Mechanismus bemerkten mehrere Autoren, sie erklärten ihn aber verschieden. So hat Spiro die Meinung, dass der sofortige Anstieg der Gallensecretion bald nach der Nahrungsaufnahme von der Ansaugung ihrer zersetzten Bestandteile abhängt und bestreitet die Bedeutung des Nervenreflexes oder der gesteigerten Blutzufuhr zur Leber.

Voit hat Spiro ganz richtig erwidert, dass in der so frühen Periode (die 1.—2. Stunde nach der Nahrungseinfuhr) die Ansaugungsfähigkeit der Verdauungsproducte erst beginnt. Selbst Voit schreibt der Wassereinnahme eine grosse Bedeutung zu. In denjenigen Versuchen, in denen die Wassereinnahme stark beschränkt war, war das erste Maximum nicht besonders gross. Uebrigens muss man bemerken, dass der Einguss von reinem Wasser die Gallensecretion nicht steigert. W. Weinberg (aus dem Laboratorium von Prof. J. P. Pawlow) schreibt, dass als Antrieb für die Gallensecretion der Uebergang des HCl und der Magenverdauungsproducte — der Peptone — vom Magen ins Duodenum dient. Wie diese Producte auf die Lebersecretion wirken, erklärt der Autor nicht, aber nach der Analogie der Wirkung des HCl auf das Pankreas kann man sich vorstellen, dass wir es mit der Secretinwirkung nach der Lehre von Bayliss und Starling zu tun haben.

Die Salzsäure und die Peptone begegnen in der Schleimhaut des Darms einem besonderen Körper „Prosecretin", den sie in Secretin verändern und ihn ins Blut mitnehmen. Wenn dieses Secretin die Leber durch das Blut erreicht, so bildet es ein Hormon für die Gallensecretion.

Was das zweite Maximum in der 5. und 6. Stunde betrifft, so kann es teils von neuer Nahrungsaufnahme, teils von der Ansaugung der Producte der Darmverdauung abhängig sein, die zur selben Zeit die Leber erreichen. Unter den klinischen Bedingungen ist es schwierig, diese beiden Momente zu trennen. Jedoch tritt der Wert für die Gallenausscheidung von Producten der Darmverdauung bei denjenigen Experimenten an den Tieren deutlich hervor, die die Nahrung nur einmal im Laufe von 24 Stunden bekamen. Als gutes Beispiel können die Curven dienen, welche in der obengenannten Arbeit von Voit angeführt sind. Also das zweite Maximum der Gallensecretion stellt eine Re-

action der Leber vor auf den Reiz der schon verdauten und angesaugten Nahrungsmittel. Es ist die sogenannte „chemische Galle".

Unsere folgende Aufgabe war, die Reaction der Leber auf Eiweisse sämtlicher Art: Milcheiweiss, Pflanzen- und Tiereiweiss zu controllieren. Die Frage über die verschiedene Bedeutung dieser Eiweisse für den Körper war schon ein Mal Gegenstand der Bearbeitung unseres Laboratoriums [A. O. Ignatowsky und F. J. Bezajs (21), Ch. Monossohn (22)]. Unter anderem hat Ch. Monossohn Untersuchungen vorgenommen über den Einfluss dieser Eiweisse auf die Secretion des Magens. Es hat sich herausgestellt, dass in der Hinsicht auf die Arbeit des Magens die Milcheiweisse sich in besonders günstigen Verhältnissen im Vergleich mit dem Fleischpulver befinden.

Wir haben die Leber als Gegenstand unserer weiteren Untersuchungen ausgewählt. Wie bei Untersuchungen des Magens, so haben wir auch hier von den Milcheiweisspräparaten das Plasmon, von den Pflanzeneiweisspräparaten das Roborat und vom Tiereiweiss das Fleischpulver ohne extractive Substanzen (Kalning-Moskau) gewählt. In der Tabelle III ist ein Versuch mit dem Plasmon dargestellt. Der Versuch begann und endete mit dem Controlltage.

Tabelle III. Versuche mit dem Plasmon.

	Gemischte Kost	Gemischte Kost + Plasmon mit Bouillon (50 g)	Gemischte Kost + Plasmon in Milch (30 g)	Gemischte Kost
Gallenquantum	448	429	428	514
Bilirubin-Einheiten	694	592	684	873
Spec. Gewicht der Galle	1009	1009	1009	1011,8
Cholesterin (auf 10 000)	5,0	5,5	7,5	7,0

Aus der Tabelle geht hervor, dass das Quantum der Galle bei Plasmon-Nahrung weniger als bei der Norm ist; ebenso auch das Quantum von Bilirubin. Die durchschnittlichen Angaben des Cholesterins sind niedriger als die in den Controlltagen. Die Ergebnisse des specifischen Gewichtes der ausgeschiedenen Galle sind nicht charakteristisch. Obwohl die Unterschiede nach ihrer absoluten Grösse nicht bedeutend sind, sind sie jedoch mehr überzeugend, wenn man eine Vergleichung mit den Ergebnissen, die durch das Fleischpulver gewonnen sind, vornimmt. Hier bringen wir die Zahlen zu den Schlüssen, die gerade entgegengesetzt denjenigen sind, die man beim Plasmon erhält.

Tabelle IV. Versuch mit dem Fleischpulver.

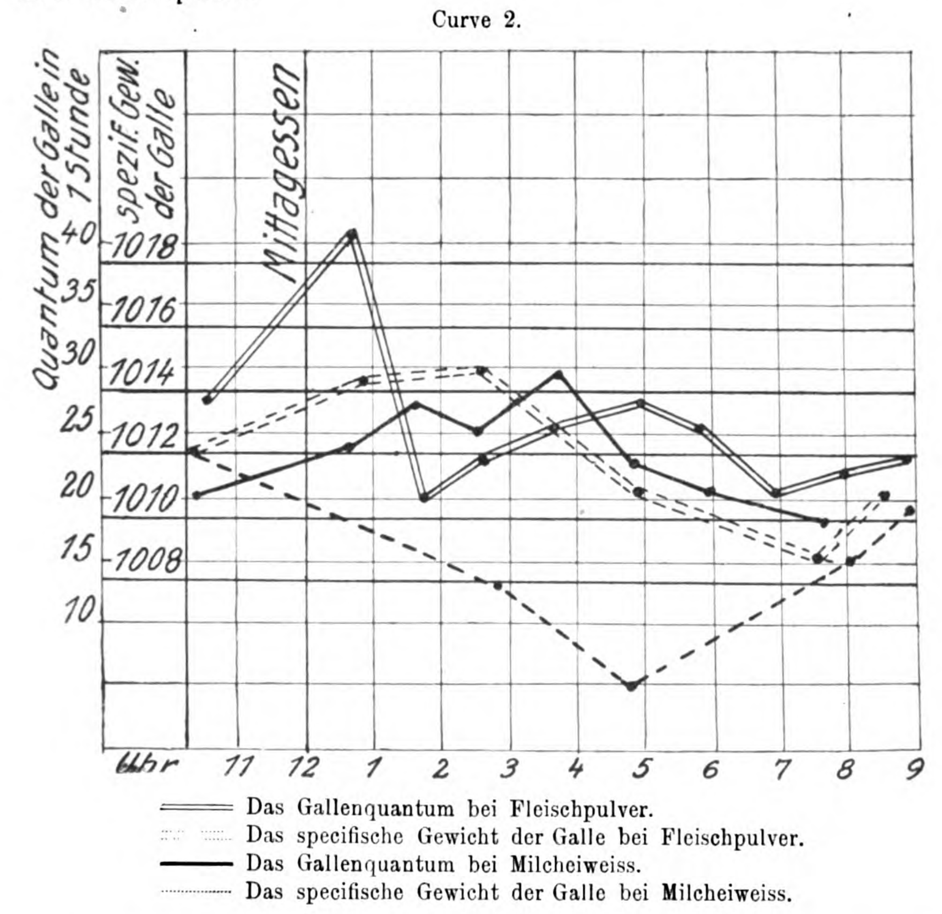
	Gemischte Kost	Gemischte Kost + Fleischpulver (50 g	Gemischte Kost
Gallenquantum	480	527	478
Bilirubin-Einheiten	1290	1300	1130
Spec. Gewicht der Galle	1010,4	1011	1010,1
Cholesterin (auf 10 000)	7,5	9,0	6,0

Statt einer Verminderung des Quantums der Galle, wie wir sie beim Plasmon haben, beobachten wir hier eine Steigerung der Gallensecretion.



Es ist interessant, eine Vergleichscurve der Gallensecretion beim Plasmon und Fleischpulver zu betrachten, was auch von uns auf der Curve 2 gemacht worden ist. Aus dieser geht hervor, dass das Verdauungsmaximum beim Fleischpulver früher eintritt und bedeutend höher ist als bei dem Milcheiweiss. Die Welle des zweiten Maximums ist beim Fleischpulver bedeutend länger als bei dem von Plasmon. Der Unterschied zwischen dem Fleischpulver und dem Milcheiweiss besteht nicht nur im Quantum der Galle, sondern es ist noch ein Unterschied im specifischen Gewicht vorhanden. Die Galle ist beim Plasmon bedeutend dichter als beim Fleischpulver.

Curve 2.



Das Gallenquantum bei Fleischpulver.
Das specifische Gewicht der Galle bei Fleischpulver.
Das Gallenquantum bei Milcheiweiss.
Das specifische Gewicht der Galle bei Milcheiweiss.

Das Roborat als Pflanzeneiweiss nimmt seine Stelle zwischen dem Fleischpulver und dem Milcheiweiss ein, näher dem Milcheiweiss, wie man aus der folgenden Tabelle ersieht.

Tabelle V. Versuch mit dem Roborat.

	Gemischte Kost	Gemische Kost + Roborat (50 g)	Gemischte Kost
Gallenquantum	514	447	480
Bilirubin-Einheiten	873	987	1290
Spec. Gewicht der Galle	1012	1010,5	1010,4
Cholesterin (auf 10 000)	7,0	7,0	7,5



Unsere Versuche sind nach ihren Endresultaten nicht die einzigen. So stimmen sie ganz überein mit den experimentellen Ergebnissen, die A. Loeb (23) bei Hunden constatiert hat. Es ist wahr, dass die sehr interessante Arbeit von Loeb einige andere Zwecke verfolgte als diejenige von uns, aber auch er beobachtete den Gang der Gallensecretion unter dem Einfluss von Eiweissen sämtlichen Ursprungs. Loeb fand ebenso wie wir, dass das Milcheiweiss-Casein, das er dem Hunde in N-äquivalenter Menge mit Fleischpulver verabreichte, in allen Versuchen fast in jedem Punkt der Curve der Gallensecretion eine geringe Absonderung im Vergleich zum Fleische hervorrief. Dass die Ergebnisse dieser Versuche nicht von der kleinen Ansaugungskraft des Caseins im Vergleich mit dem Fleischpulver abhängig sind, zeigen die Zahlen der N-Ausscheidung durch den Harn. An dem Caseintage wurde mehr N ausgeschieden als an dem Fleischtage. Resultate, die analog dem Casein sind, erhielt Loeb auch mit dem Pflanzeneiweiss Glidin.

Diesen Unterschied in der Wirkung auf die Leber einerseits vom Fleische und andererseits von Pflanzen- und Milcheiweissen ist Loeb geneigt, auf die Wirkung der extractiven Substanzen zu beziehen. Uns scheint, dass die Frage etwas complicierter ist, wie es Loeb dachte. Dass das Roborat und hauptsächlich Plasmon gut aufgesaugt wird, jedenfalls nicht schlechter, eher besser als Fleischpulver, davon konnten wir uns aus unseren früheren experimentellen Arbeiten und aus Literaturangaben überzeugen. Auch in diesem Falle haben wir keinen Grund gehabt, an eine schlechte Aufsaugung des Milch- und Pflanzeneiweisses zu denken; folglich konnte man die Verminderung der Gallenabsonderung kaum auf diese Ursache beziehen. Deshalb müssen wir andere Erklärungen suchen. Die extractiven Substanzen des Fleisches kommen bei uns nicht in Betracht, weil das Fleischpulver von Kalning, das wir brauchten, keine extractiven Substanzen hatte. Das Flüssigkeitsquantum, das wir mit den Eiweissen einführten, war fast gleich; dabei schliessen die neuen Arbeiten von Weinberg (20) und Petrowa (24) irgendwelchen Einfluss der Flüssigkeit auf die Gallenabsonderung der Leber aus. Uns scheint, dass das erste und folgende Maxima der Gallensecretion nach den bildenden Momenten verschieden ist. Wir erinnern nochmals, dass nach den Ergebnissen des Laboratoriums J. P. Pawlows die Salzsäure, welche beim Eintritt in den Darm als Factor der Gallenabsonderung eine Rolle spielt (Weinberg), auf die Bildung des ersten Maximums einen bedeutenden Einfluss haben kann. Die Untersuchungen in unserem Laboratorium haben bewiesen, dass das Fleischpulver eine viel grössere Menge von Salzsäure und Pepsin als Roborat und Milcheiweisse fordert (Monossohn). Es ist natürlich anzunehmen, dass dieser Ueberschuss der Salzsäure eine energischere Gallensecretion hervorrufen wird. Die Milcheiweisse, hauptsächlich das lösliche Plasmon, gehen schnell in den Darmkanal über und die Ausscheidung der Salzsäure an ihnen ist unbedeutend; folglich ist der Eintritt der Salzsäure in den Darmcanal auch nicht gross; ebenso ist das erste Maximum der Gallensecretion klein. Aber wenn diese Erklärung für uns bei der Frage nach dem



Ursprung des ersten Maximums genügend ist, so braucht der zweite Anstieg der Gallensecretion eine andere Erklärung.

Beim Plasmon ist diese zweite Welle noch höher als die erste und beginnt sehr früh.

Diese, scheint uns, kann man durchaus durch die Wirkung der angesaugten Producte der Darmverdauung des Plasmons auf die Leber erklären. Der schnelle Uebergang des Plasmons in den Darmkanal, dessen leichte Ansaugungsfähigkeit im letzten rufen einen früheren Eintritt der zweiten Welle und ihren scharfen Anstieg hervor. Der späte Eintritt des Fleischpulvers in den Darmkanal, seine schwere Verdaulichkeit und Ansaugungsfähigkeit können vielleicht eine spätere und längere zweite Welle der Gallenabsonderung hervorrufen. Aus dem Vergleiche der Curven des specifischen Gewichts tritt ganz deutlich der bedeutende Unterschied im Gehalt von festen Teilen der Galle hervor. Die Gallenabsonderung unter dem Einfluss des Fleischpulvers wird nicht nur reicher an flüssigen, sondern hauptsächlich an festen Bestandteilen. Diese Ergebnisse haben unserer Meinung nach eine unzweifelhafte praktische Bedeutung für die Diätetik derjenigen zahlreichen Erkrankungen der Leber, bei welchen sie sich im Zustande der Reizung befindet. Mit einem Worte, was die Leber anbetrifft, so bleibt diejenige These in Kraft, die für den Magen von Monossohn aufgestellt worden ist: milchige und pflanzliche Eiweisse sind bedeutend weniger reizbar für die Leber als das Fleischpulver.

Endlich konnten wir uns bei der Gelegenheit, die wir hatten, nicht entsagen, ad oculos nur einige von den zahlreichen experimentellen Angaben betreffs der sogenannten Cholagoga beim Menschen zu controllieren. Die Literatur über diese Frage, ebenso die Zahl der angegebenen Cholagoga sind sehr zahlreich.

Wir hatten sehr beschränkte Zeit, die Versuche anzustellen, da der Kranke eine Operation forderte; darum entschlossen wir uns, uns nur auf einige ganz gewöhnliche Mittel in der Dosis, welche man sonst in der Klinik braucht, zu beschränken. Die untenstehende Tabelle zeigt die Resultate der Versuche.

Tabelle VI.

	Gemischte Kost	Gem. Kost + Ol. oliv. 200,0	Gemischte Kost	Gemischte Kost	Gem. Kost + Natr. salicyl.		Karlsbad-Sprudel			Ovogal		Gemischte Kost
					2,4 g	1,8 g	2 Gl.	2½ Gl.	2 Gl.	0,5×3	0,5×4	
Quantum der Galle . . .	448	600	478	481	555	540	490	420	483	518	533	473
Bilirubin-Einheiten . . .	694	420*)	1130	1014	1510	1539	1185	930	1117	1321	1000	1143
Specifisches Gewicht . .	1009	1012	1010	1009	1008	1011	1011,5	1010,1	1011,2	1012	1011,3	1014
Cholesterin (auf 10 000)	5,0	4,8	6,0	6,5	6,5	4,0	7,0	6,5	7,0	6,5	7,0	6,0

*) Beimischung des Biliverdins.

Die Tabelle beginnt mit Ol. olivarum. Um die Function des Pankreas zu prüfen, wurden dem Kranken durch eine Sonde 200 g Ol. olivarum eingegeben. Nach einer Stunde wurde der Mageninhalt ausgehebert; dabei wurden ausser dem Magensaft 30 g Fette erhalten, welche nicht



in den Darmkanal übergegangen waren. An diesem Tage hatte der Kranke sehr zahlreiche Stuhlgänge, die breiartig und reich an Fetten waren. Es ist also anzunehmen, dass ein Teil des Ol. olivarum nicht aufgesaugt ist. Trotzdem stieg das Quantum der ausgeschiedenen Galle über die Norm, 600 ccm pro Tag. Die Galle hatte ein höheres specifisches Gewicht als in der Norm, eine sehr dunkle Farbe, obwohl der Gehalt an Bilirubin nicht gross war (das Spectrum verschwand schon bei der Lösung 1 : 7), die Analyse aber zeigte, dass ausser Bilirubin noch Biliverdin vorhanden war.

Wenden wir uns zu den Literaturangaben: dort sind keine Anhaltspunkte vorhanden, um bestimmte Schlüsse in dieser Frage zu ziehen. Allerdings, die Erfahrung vieler Kliniker, beginnend von Rosenberg (25), Troitzky (26), spricht zugunsten des Ol. olivarum, aber die experimentellen Angaben derselben Autoren sind schon weniger überzeugend. Aus den neueren Arbeiten müssen die Untersuchungen von W. Weinberg und A. P. Winogradow (27) erwähnt werden.

Die scheinbar nicht zahlreichen Versuche von W. Weinberg zeigen eine, doch keine intensive, Steigerung der Gallensecretion in der 4. und 5. Stunde nach der Einnahme. A. P. Winogradow fand, dass das Ol. olivarum die Secretion der Galle sehr wenig erhöht. Auch seine grossen Mengen (400 g für einen Hund) rufen nur eine Erhöhung der Gallensecretion auf 12—20 pCt. hervor. Aber auch ein solcher Einfluss des Fettes ist unbeständig; wenn es abführend wirkt, was nicht selten vorkommt, so wird die gesamte Menge der Galle nicht nur vergrössert, sondern vermindert.

Nach zwei Controlltagen wurde Natr. salicyl. verabreicht in der Dosis von 2,4 g und 1,8 g. Nach der allgemeinen Meinung der Autoren, die in dieser Richtung arbeiteten, soll Natr. salicyl. ein Cholagogum par excellence sein. Und in der Tat, auch in unserem Falle sehen wir eine Steigerung der Gallensecretion. Es ist zu bemerken, dass der Zuwachs nicht nur das ganze Quantum der Galle betrifft, sondern es steigt auch im Vergleich mit den Controlltagen die absolute und procentuale Menge des ausgeschiedenen Bilirubins. Im Gegenteil, der Procentgehalt des Cholesteringehaltes sinkt.

An den folgenden drei Tagen wurde dem Kranken der natürliche erwärmte Karlsbader Sprudel verabreicht. Der Kranke bekam 2—3 Gläser täglich. Auf die Darmperistaltik hat der Karlsbader Sprudel keinen merklichen Einfluss gehabt. Zur selben Zeit sank die Menge der Galle tief und es zeigte sich auch eine Verminderung des Bilirubingehaltes. Das specifische Gewicht der Galle stieg etwas; der Procentgehalt des Cholesterin erhöhte sich. Der Stuhlgang wurde wie vorher nur durch ein Klystier hervorgerufen. Das Gewicht des Kranken sank nicht.

Die Frage über den Einfluss von Karlsbader Sprudel auf die Gallensecretion blieb noch streitig bis zur letzten Zeit. Die früheren Autoren S. W. Lewaschew (29), S. W. Lewaschew und Klimowitsch (28), Prevost et Binet (30), bemerkten in ihren Versuchen eine Steigerung der Gallensecretion und eine dünnere Consistenz der Galle. Ganz entgegengesetzte Ergebnisse bekam Rosenberg, Niessen (31) und in der

letzten Zeit Winogradow. Eine Vergrösserung der Gallensecretion bemerkten sie nicht, im Gegenteil, die Menge der ausgeschiedenen Galle wurde weniger. Besonders überzeugend sind die Versuche von Winogradow, wo der Karlsbader Sprudel den Hunden innerhalb einer Woche und länger eingeführt wurde. Unter dem Einfluss des Karlsbader Sprudels hat sich die Gallensecretion nicht erhöht, sondern bedeutend vermindert. Der absolute Inhalt an festen Teilen wurde auch unter der Wirkung des Karlsbader Sprudels vermindert. Die Galle bekam unzweifelhaft eine viel dünnere Consistenz. Der Autor (Winogradow) erklärt die Wirkung des Karlsbader Sprudels teils durch seine abführende Eigenschaft und teils durch die Verschlechterung der Resorption der Nahrung. Man muss auch daran denken, dass die Dosen von Wasser, die der Autor einführte, sehr gross waren; Hunde von 23 kg Gewicht bekamen 600—1000 g Wasser, welches einen ein- bis dreimaligen flüssigen Stuhlgang bewirkte. Es ist natürlich, dass unter diesen Bedingungen die Aufsaugungsfähigkeit und die Ernährung der Hunde gestört wurde.

Nach dem Karlsbader Sprudel verordneten wir dem Kranken Ovogal in gelatinösen Kapseln à 0,5 g. Ovogal ist ein gelbes Pulver, das sich im Wasser nicht löst. Nach seiner chemischen Constitution ist es eine Verbindung der Glykochol- und Taurocholsäuren mit Eiweiss. Auf diesen Säuren, wie auf den hauptsächlichen Bestandteilen der Galle beruht eigentlich die von allen erkannte gallensecretorische Fähigkeit der Galle, wenn man sie innerlich anwendet. Wir haben nach dem Ovogal einen undeutlichen Effekt erhalten. Es kann sein, dass dieser Effekt durch die Nachwirkung vom Karlsbader Sprudel verdeckt wurde; dabei waren die Ovogaldosen nicht gross. Die Menge der Galle stieg, aber der Gehalt an Bilirubin blieb derselbe. Am Controlltage sank die Gallenmenge wieder etwas.

Nach dem Grad der Steigerung der Gallensecretion muss man also bei unserem Kranken in die erste Reihe das Fett stellen, dann kommt das Natr. salicyl. und endlich das Ovogal.

Der Karlsbader Sprudel zeigte eine entgegengesetzte Wirkung: er hat nicht nur die Gallensecretion nicht gesteigert, sondern sie vermindert. Dabei muss man bemerken, dass die Resultate, die wir betreffs der Cholagoga erhielten, eine Correction fordern.

Nehmen wir zum Beispiel die Zahlen, die wir mit Olivenöl erhielten. Es gab uns die grössten Zahlen der Gallensecretion, und doch stieg das Quantum der Galle trotz den bedeutenden Dosen des Oels nur von 450 auf 600, d. h. um 33 pCt. Dabei stieg auch das specifische Gewicht der Galle. Die übrigen Cholagoga gaben einen bedeutend niedrigeren Effekt.

Ja, man kann sagen, dass die Dosen, die wir brauchten, klein waren, obwohl wir die gewöhnlichen therapeutischen Dosen nahmen.

Aber kehren wir zu den Ergebnissen derjenigen Experimente zurück, bei denen die Hunde das Natr. salicyl. in Gaben von 4—8 g pro Tag auf 25 kg Körpergewicht, d. h. 10—20 g auf das Menschengewicht, erhielten (siehe die Versuche von Winogradow). Und doch haben diese grossen und in der Therapie unzweifelhaft nicht anwendbaren Dosen die



Gallensecretion höchstens um 73 pCt. gesteigert (wie man aus den Untersuchungen von Winogradow ersehen kann). Der Gehalt der Galle an festen Bestandteilen stieg gewöhnlich auch, jedoch weniger als der der flüssigen Bestandteile.

Es ist zu bemerken, dass die Zahlen die Lebergalle betreffen. Man kann mit Bestimmtheit sagen, dass auf die Concentration der Galle in derGallenblase, wo die Galle sich um das sieben- bis achtfache verdichtet, der Effect aller dieser gallentreibenden und gallenlösenden Mittel ganz zweifelhaft ist. Freilich verstehen einige Autoren die Aufgabe der gallentreibenden Mittel etwas anders. Sie glauben, dass das Natr. salicylicum oder die Peptone als gallentreibende Mittel dienen können, weil sie die Fähigkeit besitzen, den Eintritt der Galle aus der Gallenblase ins Duodenum hervorzurufen. Soulier (32) schlägt von diesem Standpunkte aus vor, zweierlei Substanzen zu unterscheiden: gallenausscheidende (bilio-excréteurs) und gallenabsondernde (bilio-sécréteurs ou cholepoiétiques). An die Spitze der gallenausscheidenden Mittel stellt Soulier das Calomel, welches eine Contraction der Gallenblase und Gallengänge hervorruft und die secretorische Function der Leber vermindert. In demselben Sinne äussert sich auch Lauder Brunton (33).

Obwohl wir nichts gegen eine solche Auffassung des Begriffes Cholagoga als gallenausscheidende Mittel haben, denken wir doch, dass die Aufgabe der Substanzen des Typus Natr. salicylicum in Beziehung auf die Leber ganz anders eingeschätzt werden muss und zwar so, wie wir oben die Eiweisse verschiedenen Ursprungs eingeschätzt haben. Möglich, dass es richtiger wäre, diese Substanzen als grössere oder kleinere Reizerreger der Function der Leberzellen zu betrachten. Auch in diesem Falle bekommt die Bestimmung des Bilirubingehaltes in der Galle eine besondere Bedeutung, da die Bilirubinbildung (bei derselben Hämolyse innerhalb des Körpers) sich als specielle Function der Leberzellen darstellt.

Beim Natr. salicylicum und beim Ovogal haben wir eine Steigerung nicht nur der Gallenmenge, sondern auch der Bilirubinmenge. Daraus folgt, dass diese Mittel insofern gallentreibende sind, als sie die Leber reizen. Für eine solche Auffassung spricht auch die unmittelbare histologische Untersuchung der Leberzellen, die schon längst von Ellenberger und Baum (34) gemacht worden ist. Wenden wir uns zur Analogie: Trotzdem das Natr. salicylicum die Harnausscheidung steigert, hat es jedoch eine harntreibende Wirkung nur insofern, als es das Nierenepithel reizt. Ganz anders steht es mit dem Karlsbader Sprudel. Wie wir an unserem Beispiel sehen, beschränkt er die Gallenabsonderung und der Gehalt an Bilirubin sinkt bei ihm. Winogradow meint, dass der Karlsbader Sprudel die Function der Leberzellen unterdrückt. Vielleicht muss man die Wirkung des warmen Karlsbader Sprudels ganz anders verstehen. Der warme Karlsbader Sprudel beruhigt die Reizung der Leberzellen ganz ähnlich wie die des Darms. Daraus wird die Verminderung der Menge der Galle und der Bilirubinbildung klar. Wenn auch nicht alle Autoren diese Wirkung des Karlsbader Sprudels bemerken konnten, so liegt die Ursache darin, dass die experimentellen Untersuchungen gewöhnlich an Hunden ausgeführt worden sind, die eine gesunde Leber hatten.



Wir haben es aber mit einer chronischen Reizung der Leberzellen nach einer dauernden Störung der Gallenabsonderung zu tun. Wenn die nachfolgenden Untersuchungen in dieser Richtung unsere Thesen bestätigen werden, so werden schon dadurch die therapeutischen Anzeigen klar werden.

In allen Fällen von Leberreizung mit Polycholie, mit einer Bilirubin- oder Urobilingelbsucht sind Karlsbader Sprudel und ähnliche Mineralwässer anzuwenden. Im Gegensatz dazu sind alle Cholagoga, die nach dem Typus des Natr. salicylicum wirken, die sogenannten bilio-sécréteurs (Soulier), contraindiciert.

Die weiteren Details der therapeutischen Indicationen können nur durch nachfolgende Untersuchungen geklärt werden.

Literatur.

1. G. G. Brüno, Galle als wichtiges Verdauungsagens. Diss. St. Petersburg 1897. Russisch.
2. N. N. Kladnizki, Ueber den Austritt der Galle ins Duodenum. Diss. St. Petersburg 1902. Russisch.
3. Sahli, Lehrb. der klinischen Untersuchungsmethoden. 6. Aufl. 1913.
4. Brand, Beitrag zur Kenntnis der menschlichen Galle. Pflügers Arch. 1902. Bd. 90.
5. Hammarsten, Genauer chemischer Bestand der Galle. — Lehrbuch der physiologischen Chemie, cit. nach Brand.
6. Pedeli, Sulla secrezione biliare. Clin. med. Italiano. 1906. Nr. 6.
7. H. Strauss, Ueber den osmotischen Druck der menschlichen Galle. Berliner klin. Wochenschr. 1903. S. 261.
8. Seydel, Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 39.
9. A. I. Ignatowski, Spectrophotometrische Methode in der klinischen Anwendung. Wratschebnaja Gazeta. 1912. Nr. 9 u. 10. Russisch.
10. Doyon et Dufourt, Elimination de la cholésterine par la bile. Arch. de physiologie norm. et pathol. 1896. p. 587.
11. Jankau, Arch. f. exper. Pathol. Cit. nach v. Nagels Handb. der Physiologie des Menschen. Bd. 2. H. 2. S. 469.
12. Röhmann, Ausscheidung des Cholesterins durch die Galle. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 6. S. 278.
13. Laroche et Flandin, Compt. rendus soc. de Biologie. 27. 8. 1912.
14. A. Grigaut, ebenda. 27. 11. 1911. Semaine médicale. 1911. Nr. 49. S. 587.
15. E. Weinland, Die Physiologie der Leber. v. Nagels Handb. der Physiologie des Menschen. Bd. 2. 2. Hälfte. S. 508.
16. Schiff, Bericht über einige Versuchsreihen. Pflügers Arch. Bd. 3. S. 1870.
17. C. Voit, Ueber die Beziehungen der Gallenabsonderung zum Gesamtstoffwechsel im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biologie. 1894. Bd. 30. 523. Dort auch ein Ueberblick über die ziemlich reiche Literatur der Zeitgenossen über diese Frage.
18. Da Barbera, Arch. Italiano. Bd. 31, und seine früheren Arbeiten.
19. A. Loeb, Ueber den Eiweissstoffwechsel des Hundes und über die Ausscheidung der Galle bei Fütterung mit Eiweiss und Eiweissabbauproducten. Zeitschr. f. Biologie. 1910. Bd. 55.
20. W. W. Weinberg, Ueber die normalen Erreger der Gallensecretion. Abhandl. der Gesellsch. russ. Aerzte in St. Petersburg. 1910. S. 269. Russisch.
21. A. I. Ignatowski und F. J. Bezajs, Der Einfluss der Eiweisse verschiedenen Ursprungs — tierischen, pflanzlichen und milchigen — auf den Körper der Kaninchen. Russisch.



22. Ch. I. Monossohn, Der Einfluss der Eiweisse verschiedenen Ursprungs auf die Tätigkeit des Magens. Abhandl. des 4. Congr. der russ. Therapeuten. Kiew 1912. Russisch.
23. Siehe 19.
24. M. Petrowa, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1911. Bd. 74.
25. Rosenberg, Ueber die cholagoge Wirkung des Olivenöls im Vergleich zur Wirkung einiger anderer Cholagoga. Pflügers Arch. 1890. Bd. 46. Berliner klin. Wochenschrift. 1899. Nr. 48.
26. I. I. Troitzki, Ueber die therapeutische Anwendung des Olivenöls. Dissertation. Kazan 1894. Russisch.
27. A. P. Winogradow, Experimentelle Ergebnisse über die Wirkung von Arzneimitteln auf die Gallensecretion. Memoiren der Universität zu Odessa. 1909. H. 2. Russisch.
28. S. W. Lewaschew und S. Klimowitsch, Zur Frage über die Wirkung der Alkalien auf die Zusammensetzung der Galle. Klin. Wochenschr. 1882. Nr. 19 u. 35. Russisch.
29. Derselbe, ebenda. 1883 u. 1884.
30. Prevost et Binet, cit. nach Winogradow.
31. W. Nissen. Diss. Dorpat 1889. Cit. nach Jordan, Materialien zur Frage der Wirkung von Arzneimitteln auf die Gallensecretion. Diss. Warschau 1897. Russisch.
32. U. Soulier, Traité de Thérapeut. et de Pharmacol. 1891. T. 2. p. 398—412.
33. Lauder Brunton, Handb. der Pharmakologie. Cit. nach Jordan (siehe oben).
34. Ellenberger u. Baum, Ueber die Erforschung der Localwirkung der Arzneimittel durch das Mikroskop usw. Arch. für wissensch. u. prakt. Tierheilkunde. 1887. Bd. 13.



XIV.

Ein Beitrag zur Aetiologie der multiplen Sklerose.

(Vorläufige Mitteilung.)

Von

Dr. med. **Stan. Flaschen** (Wien).

Im schärfsten Gegensatz zur Klarheit und eindringenden Durcharbeitung des klinischen Symptomencomplexes der multiplen Sklerose, dem wir die Möglichkeit einer sehr frühzeitigen Erkennung dieses Leidens verdanken, im Gegensatz ferner zu unseren derzeitigen Kenntnissen der demselben zu Grunde liegenden histopathologischen Processe am centralen Nervensystem steht das tiefe Dunkel, in welches die Aetiologie der Krankheit gehüllt erscheint. In der Mehrzahl der Fälle nach H. Oppenheim, in 50pCt. nach Hoffmann, fehlt ja überhaupt jeder Anhaltspunkt für ein Moment, mit dem die Entstehung und Entwicklung der multiplen Sklerose in causalen Zusammenhang gebracht werden könnte, und was für den Rest der Fälle an angeblich ursächlichen Factoren aufgezählt wird, überrascht so sehr durch seine Reichhaltigkeit und Buntscheckigkeit, dass zur weitestgehenden Skepsis sicherlich Grund genug vorhanden ist. Denn neben einer ganzen Reihe von Infectionskrankheiten, wie Typhus abdominalis, Variola, Scharlach, Masern, Influenza, Keuchhusten, acuter Gelenkrheumatismus, werden auch noch Erkältungen, Ueberanstrengungen, Gemütserschütterungen, Puerperien usw. als Entstehungsursachen herangezogen. Es muss demgegenüber dem von Strümpell eingenommenen Standpunkt, wonach bei der echten multiplen Sklerose äusseren Factoren keinerlei Bedeutung zugemessen und nur auf eine entwicklungsgeschichtlich bedingte Anlage des centralen Nervensystems zur Wucherung des Gliagewebes zurückgegriffen wird, der unzweifelhafte Vorrang eines einheitlichen Erklärungsprincipes zugestanden werden.

Nun ist es aber allgemein bekannt, dass das Wesen der histologischen Processe bei der multiplen Sklerose seit jeher von den namhaftesten Forschern (Charcot, Erb, Leyden, Goldscheider usw.) als entzündlich aufgefasst worden ist, und auch neuerdings wird diese Anschauung zum Teil mit grosser Bestimmtheit vertreten (Siemerling und Räcke, Finkelnburg auf Grund einer im Laboratorium von H. Oppenheim erwiesenen innigen Beziehung der multiplen Sklerose zu der mit zelliger Infiltration einhergehenden acuten disseminierten Encephalomyelitis). Ihr wird sich auch — fast möchten wir sagen selbstverständlicherweise — der Kliniker anschliessen, weil sie ihm als die einfachere, näherliegende und auch mit Hinsicht auf sein therapeutisches Eingreifen mehr Erfolg versprechende Theorie erscheinen muss. Hält er daran fest, so sieht er

sich allsogleich vor die letzte und wichtigste Frage gestellt: Soll man die multiple Sklerose als klinisch und histopathologisch zufällig nur einheitlichen Ausdruck einer verschiedenartig bedingten entzündlichen Schädigung des centralen Nervensystems auffassen, mit anderen Worten von einer ätiologisch einheitlichen Auffassung derselben vollkommen absehen, oder aber ist das Gegenteil als richtig anzunehmen? Der Versuch einer Beantwortung des so gefassten Problems ist es nun, worauf ich im Folgenden hinziele.

Zieht man das klinische Gesamtbild der uns beschäftigenden Krankheit zu Rate, so fallen an demselben zwei ungemein wichtige Züge auf, die mit keinem der für gewöhnlich ätiologisch angesprochenen Factoren in besonderen Einklang zu bringen sind. Wir meinen damit erstens das überaus häufige Auftreten der multiplen Sklerose im jugendlich-erwachsenen Alter, zweitens aber den ganz eigentümlichen wechselvollen Verlauf der Krankheit, die einmal schnell abklingende acute Anfälle aufweist, um sich dann wieder in langdauernden chronischen, jedoch von Remissionen und sogar zeitweiligen Intermissionen unterbrochenen Perioden der Verschlimmerung zu ergehen. Der Kürze halber versagen wir es uns, hier auf die Widersprüche zwischen diesen Tatsachen und den für ursächlich geltenden Momenten des Näheren einzugehen.

Diese beiden Tatsachen sprechen nun meiner Meinung nach ein sehr beredtes Wort zugunsten einer ätiologisch einheitlichen, also specifischen Noxe, deren allgemeine Eigentümlichkeiten sich ja ohne Schwierigkeiten ausmalen lassen. Es muss dies ein Gift sein, das im Organismus sich ständig vorfindet, jedoch Latenzperioden aufweist, das weiterhin verschiedenartig bedingten abschwächenden und verstärkenden Einflüssen unterliegt, und dadurch einmal langsame Zerstörungsarbeit leistet, das andere Mal wieder zu scharfen Angriffen übergeht. Es ist das grosse Verdienst H. Oppenheims, bei einigen einschlägigen Fällen durch die Annahme einer chronischen Intoxication des Centralnervensystems mit Metallgiften zum erstenmal auf eine solche Möglickkeit hingewiesen zu haben. Dieses hypothetische Gift muss ferner schon im jugendlicherwachsenen Organismus festen Fuss gefasst, eventuell also zu Erkrankungen anderer Organe in diesem Alter Anlass gegeben haben, und auch entsprechend der Häufigkeit der multiplen Sklerose, die nach H. Oppenheim in dieser Hinsicht einen der ersten Plätze unter den chronisch-organischen Erkrankungen des centralen Nervensystems einnimmt, zu den sehr verbreiteten gehören. Diesen klinischen Anforderungen entspricht nun eine infectiöse Noxe in ganz besonderem, innerhalb unserer Breitengrade höchstens noch von der Lues zu erwartendem Ausmasse, nämlich die Tuberculose. Darauf nun aufmerksam gemacht worden zu sein, verdanke ich der Beobachtung dreier (weiter unten als erster aufgeführter) Fälle von multipler Sklerose. Einer solchen Annahme jedoch stehen wieder sehr gewichtige, von seiten der Histopathologie der multiplen Sklerose gelieferte Einwände entgegen, die nicht leicht zu überwinden sind, weil ja bekanntermassen der mikroskopische Bau der sklerotischen Plaques durchaus nicht dem gewohnten klassischen Bilde der tuberculösen Gewebsbildung entspricht. Ohne Anspruch erheben zu wollen, damit



schon eine Lösung dieses schwierigen Problems gebracht zu haben, möchte ich doch auf klinische und experimentelle Beobachtungen der letzten Jahre hinweisen (N. Jagic, Stoerk), denen zufolge das histopathologische Bild einer Lebercirrhose durch tuberculöses Virus hervorgerufen werden kann, woraus zu schliessen wäre, dass wir in einem Organ, welches auf diese Einwirkung hin mit pathologischer Gewebsbildung reagiert hat, doch nicht notwendig auf typische Tuberkel stossen müssen, sondern eben nur grosse Massen von neugebildetem Bindegewebe zu sehen bekommen. Zu weiterer Entkräftung des oben erwähnten Einwandes könnte auch noch per analogiam die Tatsache dienen, dass die graue Degeneration der Hinterstränge bei Tabes unzweifelhaft noch viel weniger den sonstigen bei der Lues angetroffenen Gewebsveränderungen verwandt ist, und doch wird heutzutage wohl niemand die syphilitische Aetiologie der Rückenmarksschwindsucht anzweifeln.

Von dem Verdacht also eines tuberculösen Bedingtseins der multiplen Sklerose geleitet, habe ich nun eine Reihe von Fällen auf anderwertige Localisation der tuberculösen Infection untersucht, wobei naturgemäss die Lungen als die häufigste zu allererst in Betracht kamen. Im Folgenden bringen wir nun den Krankheitsstatus einer ununterbrochen fortlaufenden Reihe von Fällen, wobei wir hervorheben möchten, dass erst beim vierten das zielbewusste Suchen einsetzte, wodurch es erklärlich erscheint, dass uns vom zweiten und dritten am Krankenbett gemachte Aufzeichnungen fehlen. Selbstredend beschränken wir uns auf das Allerwesentlichste, auf unsere Frage direct Bezughabende.

Für die uns bereitwilligst erteilte Erlaubnis zur Untersuchung des entsprechenden Krankenmaterials fühlen wir uns zu grösstem Dank dem Assistenten Dr. Scherko (Klinik Prof. Wagner), Prof. Falta (Klinik v. Noorden), Primarius Dr. Bamberger und Assistenten Dr. Pollitzer (Krankenhaus Rudolfstiftung), ganz besonders aber Doc. Dr. A. v. Müller-Deham (Klinik v. Noorden) verpflichtet, der mir das regste Interesse entgegenbrachte und so manchen wertvollen Rat erteilt hat.

1. A. P., 27 Jahre (Klinik v. Noorden 11. 1. bis 15. 2. 1913). Anamnese: Mit 5 Jahren Scharlach, mit 22 Jahren Lues. Seitdem jedes Jahr sehr energische Behandlung derselben mit Quecksilber und 3 mal wiederholten intravenösen Salvarsaninjectionen. 1912 3 Wochen dauernde heftige Diarrhoen. Im Verlauf derselben zum ersten Mal eine Steifigkeit im rechten Bein, die schnell zurückgeht. Kurz darauf nach starker Durchnässung acute Verschlimmerung unter Mitbeteiligung auch des linken Beines. Seitdem stetige Progression des Leidens an den unteren Extremitäten, so dass Patient nur mit Mühe gehen kann. Seit Kurzem geringer Hustenreiz. — Nervenstatus: Mässiger Nystagmus. Bauchdeckenreflex fehlt. Hodenreflex rechts nicht auslösbar. Starke Muskelrigidität der Beinmuskulatur beiderseits, starker Patellar- und Fussclonus, Babinski beiderseits positiv. Typisch spastisch paretischer Gang. Wassermannsche Reaction im Liquor cerebrospinalis negativ. — Lungenbefund: Rechts hinten oben steht die Lungenspitze um 1 cm tiefer wie links hinten oben. Bedeutend abgeschwächter Percussionsschall über der rechten Spitze hinab bis zur Spina scapulae. Verschmälerung des rechten Krönigschen Schallfeldes. Ueber der rechten Spitze abgeschwächtes Inspirium, verlängertes Exspirium.

2. N. N., 17 Jahre, Bauernbursche, ein einziges Mal Mitte April 1913 von mir beobachtet. Nystagmus. Intentionstremor der oberen Extremitäten, Fehlen der



Bauchdecken- und Hodenreflexe; spastische Parese der unteren Extremitäten, Patellar- und Fussclonus. Positiver Babinski. Patient hatte einen Tumor albus des rechten Kniegelenkes. Lungen nicht untersucht.

3. S. B., 28 Jahre, Rentiersfrau (vom 1. Juni bis Ende Juli 1913 von mir beobachtet). Anamnese: Nie krank gewesen. Vor 5 Jahren hat sich Patientin beträchtliche Zeit hindurch durch stundenlange Spaziergänge bei schlechter Witterung Erkältungen ausgesetzt. Beginn des Leidens vor 4 Jahren mit Parästhesien und Schmerzen in den Beinen. Damals wurde das Leiden von Prof. Oppenheim in Berlin als multiple Sklerose diagnosticiert. Ständige Verschlimmerung des Leidens mit solcher Versteifung der Beine, dass Patientin fast gar nicht gehen kann. — Nervenstatus: Nystagmus horiz., Intentionstremor der Hände, Wackeln des Kopfes, Fehlen der Bauchdeckenreflexe, sehr starke Muskelrigidität beider unteren Extremitäten, hochgradige Verminderung der groben motorischen Kraft derselben, hochgradig gesteigerte Patellar- und Achillesreflexe, beiderseits Patellar- und Fussclonus, positiver Babinski. Gang spastisch paretisch und ataktisch, nur einige Schritte bei Unterstützung möglich. — Lungenbefund: Abschwächung des Percussionsschalles über der rechten Lungenspitze hinten, etwa 3 Querfinger hinabreichend. Mässige Verschmälerung des Krönigschen Schallfeldes. Daselbst abgeschwächtes Inspirium, verlängertes Exspirium.

4. K. K., 22 Jahre, Comptoirist (Klinik v. Noorden, 10. 12. bis 30. 12. 1913). Anamnese: Im Kindesalter conjunctivales Ekzem. 1908 wurde anlässlich eines Stechens in der rechten Schulter an der Klinik Neusser Lungenspitzenkatarrh konstatiert. Einsetzen des jetzigen Leidens Mitte Mai 1912 mit heftigen, reissenden, von der Schläfe nach den Zähnen ausstrahlenden Schmerzen, die in geringerem Masse auch jetzt bestehen. Ende Mai in der linken Hand Vertaubungsgefühl, starkes Zittern und Unvermögen, Gegenstände zu fassen. Kurz darauf Unsicherheit beim Auftreten mit dem rechten Fuss, die sich bis zur Unmöglichkeit des Gehens steigerte. Langsame Besserung. Juni und August 1913 fast vollkommen unauffälliger Zustand. Seit Ende August stetige Verschlimmerung der Bewegungsstörungen an den oberen Extremitäten und Wiedereinsetzen der Gehbeschwerden, die den Patienten zur Bettruhe zwingen. — Nervenstatus: Starker Nystagmus, leichter Intentionstremor der oberen Extremitäten. Fehlen des linken unteren Bauchdeckenreflexes. Beiderseits starker Fuss- und Patellarclonus sowie positiver Babinski. Romberg stark positiv. Gehen nur kurze Zeit möglich, spastisch-ataktisch unter starkem Schwanken des ganzen Körpers. — Lungenbefund: Rechts hinten oben mässige Abschwächung des Percussionsschalles, Einengung des Schallfeldes, daselbst abgeschwächtes Inspirium, zeitweise einzelne trockene Rasselgeräusche.

5. K. M., 26 Jahre, absolvierter Jurist (Klinik v. Noorden, 7. 12. 1913 bis 12. 1. 1914). Vor 4 Jahren Magenbeschwerden, Husten, Hämoptoe. Dezember 1911 nach einstündigem Marsch Zittern im rechten Fuss während des Gehens. Bis Mai 1912 war die Krankheit so weit fortgeschritten, dass Patient nicht mehr gehen konnte. Gleichzeitig Unsicherheit der rechten Hand, Verlangsamung der Sprache, Blasenbeschwerden, zeitweises Kältegefühl in beiden Beinen. Sprach- und Miktionsstörung gingen in kurzer Zeit zurück. Von Mai bis Juli stetige Abnahme der Körperkraft, seitdem ist auch das linke Bein schwächer geworden, im übrigen Stationärbleiben des Zustandes. — Nervenstatus: Herabsetzung der motorischen Kraft beider unteren Extremitäten. Fussclonus, beiderseits positiver Babinski, starke Ataxie beim Kniehackenversuch. Gang spastisch-ataktisch. Romberg positiv. Bauchdeckenreflexe fehlen. Starker Intentionstremor der oberen Extremitäten. Nystagmus beim Blick nach links. — Lungenbefund: Dämpfung der rechten Spitze hinten bis zur Spina scapulae, vorn zum Schlüsselbein. Ueber der rechten Spitze hinten Bronchialatmen sowie vereinzelte trockene Rasselgeräusche.

6. G. A., 32 Jahre alt, Invalide (Klinik von Noorden seit 24. 11. 1913). Anamnese: Von Kinderkrankheiten Masern, sonst gesund gewesen. Mit 21 Jahren bemerkte Patient, dass er plötzlich schlechter gehen kann und schwächer wurde. Drei Wochen später nach einem Sturz auf Glatteis war ihm das Gehen kaum möglich und es überkam ihn ein starkes Schwächegefühl. Kurz darauf Doppeltsehen nach 10—20 Minuten langem Lesen. Allmähliche Besserung. Mit 25 Jahren neuerliche Verschlechterung unter gleichzeitigem Einsetzen einer Lungen- und Rippenfellentzündung. Vor 2 Jahren quälende Schmerzen in der Kreuzbeingegend zwischen den Schulterblättern und im Hinterhaupt, hauptsächlich bei schlechter Witterung. Seither etwas Stuhlincontinenz. — Nervenstatus: Rechter temporaler Sector der Papille blass. Andeutung von Nystagmus bei Blick nach rechts. Leichte Parese des rechten Oberarms. Grobschlägiger Intentionstremor beim Fingernasenversuch. Hochgradige spastische Parese der unteren Extremitäten. Sehr gesteigerte Achilles- und Patellarreflexe. Babinski und Oppenheim beiderseits positiv. Vollkommenes Fehlen von Bauchdecken- und Cremasterreflex. — Lungenbefund: Rechts vorn starke Dämpfung der Lungenspitze bis zum 3. Intercostalraum, daselbst Bronchialatmen. Die Dämpfung des rechten Oberlappens setzt sich hinten bis zur Mitte des inneren Scapularrandes fort. Auch hier Bronchialatmen. Ueber der linken Spitze hinten sehr verschärftes Vesiculäratmen und unbestimmtes Exspirium.

7. R. Sz., 32 Jahre, gewesene Klavierlehrerin (Klinik von Noorden 21. 10. bis 25. 11. 1913 und 21. 1.—9. 2. 1914). Anamnese: In der Kindheit Keuchhusten. Mit 13 Jahren Landaufenthalt wegen Blutarmut. Mit 21 Jahren Erregungszustände und plötzliche Schwäche beider rechten Extremitäten, der rechten Mundhälfte, des rechten Augenlides, Doppelsehen, unsicherer Gang. Anschliessend acht Monate lang Kopfschmerzen. Nach 1 Jahr Verschwinden der Beschwerden bis auf die Gangstörung, welche im Schleifen des rechten Fusses bestand. Mitte September 1913 erschwerte Beweglichkeit im rechten Handgelenk. 2 Wochen darauf Doppelsehen, Unmöglichkeit ohne Unterstützung zu gehen, Verlangsamung und Unbeholfenheit der Sprache, Zittern in beiden Händen und im rechten Fuss. Patientin weiss keinen Grund für die Verschlimmerung. — Nervenstatus: Linke Pupille etwas breiter, reagiert auf Licht schwach, jedoch besser wie die rechte. Starker Nystagmus bei Seitwärtswenden der Bulbi und bei Blick nach oben. Motorische Kraft der oberen Extremitäten bedeutend herabgesetzt, feinschlägiger Ruhetremor, grobes Intentionszittern. Fehlen der Bauchdeckenreflexe. Motorische Kraft der unteren Extremitäten mässig herabgesetzt. Beiderseits lebhafte Patellar- und Achillessehnenreflexe. Rechts Fussklonus, deutliche Ataxie und Intentionstremor. Babinski beiderseits positiv. Beim Stehen leichtes Kopfwackeln. Romberg positiv. Der Gang breitspurig, schwankend, leicht spastisch. Ziemlich weit verbreitete Störung des Temperatursinnes. — Lungenbefund: Rechte Lungenspitze etwa 1 Querfinger tiefer stehend. Verschmälerung des rechten Krönigschen Schallfeldes. Abschwächung des Percussionsschalles fast bis zur Spina scapulae. Abgeschwächtes Inspirium, verlängertes, unbestimmtes Exspirium. Vorn ist die Lungenspitze auch schallärmer. Bedeutende Abschwächung des Inspiriums im ersten rechten Intercostalraum.

8. J. M., 30 Jahre, activer Oberjäger (Klinik Prof. Wagner v. Jauregg 26. 11. 1913—5. 2. 1914). Anamnese: 1901 während der ersten Manöver starke drei Tage dauernde Durchnässung, worauf Schmerzen im rechten Bein beim Marschieren und starker Husten aufgetreten waren, so dass Patient meinte, lungenkrank zu sein. Während des weiteren Militärdienstes wiederholtes Einsetzen der Schmerzen. 1905 Schmerzen im ganzen Körper, Lähmung aller 4 Extremitäten. Nach kurzer Zeit wieder diensttauglich. 1913 Vertaubungsgefühl und Parese des rechten Armes, sowie der unteren Extremitäten, so dass Gehen nur mit Unterstützung möglich war. Die Parese des rechten Armes ging zurück, doch mit Hinterlassung von Schwäche und Zittern,



weswegen er nicht schreiben kann. Im Sommer 1913 Doppeltsehen, öfters Schwindelgefühle und Uebelkeiten, sehr oft Nachtschweisse. — Nervenstatus: Erschwerung der Sprache, grobschlägiger horizontaler Nystagmus, Parese des Mundfacialis nur bei Aufforderung zum Lachen, dagegen nicht bei Zähnezeigen. Zeitweises Beben der Mundmusculatur. Zwangslachen. Papillen beiderseits ziemlich blass. Intentionstremor, Bauchdecken- und Cremasterreflex fehlen. Grobe Kraft der unteren Extremitäten beiderseits abgeschwächt. Steifigkeit der Musculatur bei passiven Bewegungen. Patellar- und Achillessehnenreflex beiderseits lebhaft. Patellar- und Fussclonus. Deutliche Ataxie beim Kniehackenversuch. Stehen bei zugemachten Augen unmöglich. Kann auch sonst ohne Unterstützung nicht stehen. Gang spastisch-atactisch. — Lungenbefund: Rechts hinten oben steht die Lungenspitze tiefer wie links. Deutliche Abschwächung des Percussionsschalles über derselben, 2 cm nach unten hinabreichend. Einschränkung des Krönigschen Schallfeldes. Daselbst abgeschwächtes Inspirium, verlängertes hauchendes Exspirium. Schallabschwächung oft vorne rechts bis zur Clavicula.

9. F. B., 33 Jahre, Verkäufer (Klinik Wagner von Jauregg seit 15. 1. 1914.) Anamnese: Vor 10 Jahren Lungenspitzenkatarrh. Beginn der jetzigen Krankheit im April 1913 plötzlich mit Schwere in den Beinen, sowie Vertaubungs- und Kältesensationen im linken Oberschenkel. Baldiges Vorübergehen dieser Beschwerden. Seit Weihnachten 1913 rapide Verschlimmerung mit Schwäche in den Beinen, grosser Ermüdbarkeit, pamstigem Gefühl in den Fingerspitzen und Unsicherheit beim Gehen im Finstern. — Nervenstatus: Bei extremem Blick nach rechts geringer rotatorischer Nystagmus. Der rechte Mundfacialis leicht paretisch. Geringer Intentionstremor. Nur linker oberer Bauchdeckenreflex vorhanden. Cremasterreflex links positiv, rechts negativ. Grobe Kraft der unteren Extremitäten deutlich herabgesetzt. Rigor derselben bei passiven Bewegungen. Dauerpatellar- und Fussclonus. Babinski beiderseits positiv. Gang exquisit pastisch-paretisch und etwas ataktisch. Liniengang nicht möglich. Romberg angedeutet. — Lungenbefund: Rechte Spitze steht hinten ungefähr 1 cm tiefer wie die linke, über derselben ausgesprochene Schallabschwächung bis etwas oberhalb der Spina scapulae hinabreichend. Inspirium hauchend, Exspirium verlängert, bronchial.

10. V. K., 36 Jahre, Zuschneider (Klinik Prof. Wagner v. Jauregg, December 1913 bis Februar 1914). Anamnese: Im Kindesalter Scharlach, mit 22 Jahren Doppeltsehen, das nach 14 Tagen verschwand. Während der Militärdienstzeit beschwerdefrei. Später Schmerzen im Schienbein, Knie und in den Schultern. 1908 Verschlimmerung: Steifheit im linken Bein, Schmerzen in demselben beim Auftreten, Kältegefühl in der Hand, fehlerhaftes Zuschneiden. In der Folge Besserung. Juni 1909 Gefühl von Eingeschlafensein des linken Beines, in der letzten Zeit exquisite Verschlimmerung. — Nervenstatus: Bei extremen Blickrichtungen vorübergehender feinschlägiger Nystagmus. Zunge nach links etwas abweichend. Bauchdeckenreflexe fehlen beiderseits. Grobe Kraft der unteren Extremitäten herabgesetzt. Starker Rigor bei passiven Bewegungen. Beiderseits Patellar- und Fussclonus. Deutliche Ataxie beim Kniehackenversuch. Babinski beiderseits positiv. Romberg positiv, Gang spastisch-ataktisch. — Lungenbefund: Rechte Lungenspitze hinten etwas tiefer stehend wie linke. Krönigsches Schallfeld derselben eingeschränkt. Darüber gedämpfter Percussionsschall bis zum Schulterbeinkamm. Inspirium beiderseits abgeschwächt, Exspirium rechts bronchial, links unbestimmt.

11. St. J., 38 Jahre, Hilfsarbeiter (Klinik von Wagner 15. 10. 1913 bis Ende Januar 1914). Anamnese: Hustet viel seit seinem 18. Lebensjahre. Zu jener Zeit Doppeltsehen und Unsicherheit beim Gehen. Im zweiten Jahre der Militärdienstzeit luetische Infection. 2 Jahre darauf Schwindelanfälle und Unsicherheit beim Gehen. Nach Verlauf von 2 Monaten vollkommen hergestellt. 1911 Beginn der jetzigen Er-



krankung mit Schwäche in den Beinen, erschwertem Gehen und Zwangslachen. Seitdem Progression des Leidens. In letzter Zeit auch Harnbeschwerden. — Nervenstatus: Feinschlägiger horizontaler Nystagmus, sowie Andeutung von rotatorischem Nystagmus bei Blick nach oben. Leichter Intentionstremor, beiderseitiges Fehlen der Bauchdeckenreflexe. An den unteren Extremitäten beiderseits deutliche Muskelrigidität. Patellar- und Achillessehnenreflex beiderseits gesteigert. Rechts Dauerfussclonus, links Dauerpatellarclonus. Babinski beiderseits positiv, Gang spastisch-paretisch. Sehr ausgesprochener Romberg. Zwangslachen. — Lungenbefund: Sehr starke Schallabschwächung über der rechten Lungenspitze bis zum Schlüsselbein, hinten etwas unterhalb des Schulterblattkammes hinabreichend. Daselbst sehr abgeschwächtes Inspirium, verlängertes hauchendes Exspirium.

12. A. K., 31 Jahre, Hilfsarbeiter (Klinik Wagner v. Jauregg seit December 1913). Anamnese: Mit 15 Jahren Nachtschweisse. Vor $1^1/_2$ Jahren eine Zeitlang viel Husten. Zu jener Zeit ungefähr die ersten Anzeichen der jetzigen Krankheit in Form von allgemeiner Schwäche, Müdigkeit, Schwere in den Beinen. Seit einem halben Jahre Zittern des Körpers. — Nervenstatus: Andauernder leichter Tremor des Kopfes von rhythmisch wackelndem Charakter. Deutlicher horizontaler Nystagmus, geringes linksseitiges Abweichen der Zunge. An den oberen Extremitäten beiderseits sehr lebhafte Reflexe, sowie ausgesprochener Intentionstremor und Ataxie. An den unteren Extremitäten keine Muskelrigidität. Patellarsehnenreflexe lebhaft, doch nicht clonisch. Achillessehnenreflex beiderseits lebhaft, mit Andeutung von Clonus. Babinski und Oppenheim beiderseits negativ. Beim Kniehackenversuch beiderseits Ataxie. Gang exquisit ataktisch, taumelnd. — Lungenbefund: Ueber der rechten Lungenspitze hinten etwa 3 cm nach unten reichende Schallabschwächung, welche auch über der Clavicula festzustellen ist, Einschränkung des rechten Krönigschen Schallfeldes. Inspirium abgeschwächt, Exspirium hauchend, verlängert.

13. M. H., 24 Jahre, Modistin (Klinik von Noorden seit 21. 1. 1914.) Anamnese: Im Kindesalter Schaiblattern. Vor 2 Jahren Lungenkatarrh mit abendlichen Temperatursteigerungen und Nachtschweissen. Starker Husten ohne Auswurf. Später recidivierende Halsentzündungen, worauf Tonsillektomie. Seit einem Jahr stark abgemagert, hustet aber und schwitzt nicht mehr. Seit 3 Monaten geringe Blasenbeschwerden. Seit einem Monat gewisse Ungeschicklichkeit in den Fingern, besonders rechts. Vor 3 Wochen plötzlich grosse Unsicherheit beim Gehen und Nachschleppen des rechten Fusses, Progression der Gehbeschwerden. Ausserdem Auftreten von häufig sich wiederholender starker Sehschwäche mit einem Gefühl von Verschleierung. — Nervenstatus: Deutliche Ataxie und Intentionstremor der oberen Extremitäten. Ungelenkigkeit der Finger der rechten Hand. Von den Bauchdeckenreflexen nur linker oberer angedeutet. Starke Ataxie der unteren Extremitäten, besonders rechts. Patellarsehnen- und Achillessehnenreflex leicht gesteigert, beiderseits Fuss- und Patellarclonus. Babinski und Oppenheim beiderseits positiv. Romberg schwach positiv. Gang etwas breitspurig, spastisch-ataktisch. Berührungsempfindung auf der ganzen linken Seite des Rumpfes, an der Hinterseite des rechten Oberschenkels und am ganzen rechten Unterschenkel herabgesetzt. — Lungenbefund: Dämpfung der rechten Spitze hinten bis zum 3. Dorsalwirbel. Daselbst abgeschwächtes hauchendes Inspirium. Exspirium über beiden Spitzen saccadiert. — Augenbefund (Doz. Lauber): Chorioiditis verisim. tuberculosa.

14. A. N., 34 Jahre, Postillon (Krankenhaus Rudolfstiftung, Abt. von Prim. Dr. Bamberger). Anamnese: Mit 7 Jahren Diphtherie, vor langer Zeit Ulcus molle mit Bubonen. Beginn der jetzigen Erkrankuug vor 2 Jahren mit Sehschwäche und Schmerzen in den Beinen. Stetige Progression des Leidens. In letzterer Zeit Mictionsstörungen. — Nervenstatus: Nystagmus horizontalis, Bauchdecken- und Cremasterreflexe nicht auslösbar, Muskelrigidität der unteren Extremitäten, Ataxie bei Knie-



weswegen er nicht schreiben kann. Im Sommer 1913 Doppeltsehen, öfters Schwindelgefühle und Uebelkeiten, sehr oft Nachtschweisse. — Nervenstatus: Erschwerung der Sprache, grobschlägiger horizontaler Nystagmus, Parese des Mundfacialis nur bei Aufforderung zum Lachen, dagegen nicht bei Zähnezeigen. Zeitweises Beben der Mundmusculatur. Zwangslachen. Papillen beiderseits ziemlich blass. Intentionstremor, Bauchdecken- und Cremasterreflex fehlen. Grobe Kraft der unteren Extremitäten beiderseits abgeschwächt. Steifigkeit der Musculatur bei passiven Bewegungen. Patellar- und Achillessehnenreflex beiderseits lebhaft. Patellar- und Fussclonus. Deutliche Ataxie beim Kniehackenversuch. Stehen bei zugemachten Augen unmöglich. Kann auch sonst ohne Unterstützung nicht stehen. Gang spastisch-atactisch. — Lungenbefund: Rechts hinten oben steht die Lungenspitze tiefer wie links. Deutliche Abschwächung des Percussionsschalles über derselben, 2 cm nach unten hinabreichend. Einschränkung des Krönigschen Schallfeldes. Daselbst abgeschwächtes Inspirium, verlängertes hauchendes Exspirium. Schallabschwächung oft vorne rechts bis zur Clavicula.

9. F. B., 33 Jahre, Verkäufer (Klinik Wagner von Jauregg seit 15. 1. 1914.) Anamnese: Vor 10 Jahren Lungenspitzenkatarrh. Beginn der jetzigen Krankheit im April 1913 plötzlich mit Schwere in den Beinen, sowie Vertaubungs- und Kältesensationen im linken Oberschenkel. Baldiges Vorübergehen dieser Beschwerden. Seit Weihnachten 1913 rapide Verschlimmerung mit Schwäche in den Beinen, grosser Ermüdbarkeit, pamstigem Gefühl in den Fingerspitzen und Unsicherheit beim Gehen im Finstern. — Nervenstatus: Bei extremem Blick nach rechts geringer rotatorischer Nystagmus. Der rechte Mundfacialis leicht paretisch. Geringer Intentionstremor. Nur linker oberer Bauchdeckenreflex vorhanden. Cremasterreflex links positiv, rechts negativ. Grobe Kraft der unteren Extremitäten deutlich herabgesetzt. Rigor derselben bei passiven Bewegungen. Dauerpatellar- und Fussclonus. Babinski beiderseits positiv. Gang exquisit pastisch-paretisch und etwas ataktisch. Liniengang nicht möglich. Romberg angedeutet. — Lungenbefund: Rechte Spitze steht hinten ungefähr 1 cm tiefer wie die linke, über derselben ausgesprochene Schallabschwächung bis etwas oberhalb der Spina scapulae hinabreichend. Inspirium hauchend, Exspirium verlängert, bronchial.

10. V. K., 36 Jahre, Zuschneider (Klinik Prof. Wagner v. Jauregg, December 1913 bis Februar 1914). Anamnese: Im Kindesalter Scharlach, mit 22 Jahren Doppeltsehen, das nach 14 Tagen verschwand. Während der Militärdienstzeit beschwerdefrei. Später Schmerzen im Schienbein, Knie und in den Schultern. 1908 Verschlimmerung: Steifheit im linken Bein, Schmerzen in demselben beim Auftreten, Kältegefühl in der Hand, fehlerhaftes Zuschneiden. In der Folge Besserung. Juni 1909 Gefühl von Eingeschlafensein des linken Beines, in der letzten Zeit exquisite Verschlimmerung. — Nervenstatus: Bei extremen Blickrichtungen vorübergehender feinschlägiger Nystagmus. Zunge nach links etwas abweichend. Bauchdeckenreflexe fehlen beiderseits. Grobe Kraft der unteren Extremitäten herabgesetzt. Starker Rigor bei passiven Bewegungen. Beiderseits Patellar- und Fussclonus. Deutliche Ataxie beim Kniehackenversuch. Babinski beiderseits positiv. Romberg positiv, Gang spastisch-ataktisch. — Lungenbefund: Rechte Lungenspitze hinten etwas tiefer stehend wie linke. Krönigsches Schallfeld derselben eingeschränkt. Darüber gedämpfter Percussionsschall bis zum Schulterbeinkamm. Inspirium beiderseits abgeschwächt, Exspirium rechts bronchial, links unbestimmt.

11. St. J., 38 Jahre, Hilfsarbeiter (Klinik von Wagner 15. 10. 1913 bis Ende Januar 1914). Anamnese: Hustet viel seit seinem 18. Lebensjahre. Zu jener Zeit Doppeltsehen und Unsicherheit beim Gehen. Im zweiten Jahre der Militärdienstzeit luetische Infection. 2 Jahre darauf Schwindelanfälle und Unsicherheit beim Gehen. Nach Verlauf von 2 Monaten vollkommen hergestellt. 1911 Beginn der jetzigen Er-



17. K. W., 31 Jahre, T
) Anamnese: Erstes
von Ameiseulaufen ir
-beit. Nach 4 Wo
'13. Gleichzeiti
ion des Lei
Langsa
Link
dg
Opp
Lungenb
.ten bis zum 3. D
.lärmer. Ueber der recht
., fast bronchiales Exspirium. Lin..

ıs an einer festbegründeten biolo-
'ung hin einen Vergleich zwischen
llen ermöglicht.
ı wir nun auf einen offen stehen-
berzeugung nach schöne Er-
schweren Krankheit viel-

hen Befunden an einem
n Eigentümlichkeiten
keit angenommen,
us ihren Ursprung

18. R. S., 23 Jahre, ledig, Private. (Kli..
17. 10. bis 13. 11. 1912, 3. 5. bis 12. 6. 1913, neuer..
mnese: In der Kindheit Keuchhusten. November 1911 3 W
Nach einer starken 1912 durchgemachten Erkältung kam es zu
gleichzeitiger Erschwerung des Gehens. Pat. wurde bald vollkom..
Häufige schmerzhafte Contractionen der Beinmuskulatur. Pat. konnte si..
mal aufsetzen. Bald auch starke Bewegungsstörungen der oberen Extremitä..
neuerlich Doppeltsehen. Pampstiges Gefühl in den Händen. Leichte Blasenstörung..
— Nervenstatus vom 5. 2. 1912: Hie und da Zwangslachen. Papillen beiderseits etwas blass. Kein Nystagmus. Grobe Kraft der Extremitäten beiderseits, besonders links, herabgesetzt. Lebhafte Reflexe, beiderseits Intentionstremor. Vollkommenes Fehlen der Bauchdeckenreflexe. Starke Verminderung der groben Kraft der unteren Extremitäten und ziemlich beträchtliche Muskelrigidität derselben. Sehr gesteigerte Knie- und Achillessehnenreflexe. Babinski, Oppenheim beiderseits positiv. In Nabelhöhe beginnend nach unten Tasthypäsie, die an der Vorderseite des linken Oberschenkels fast in Anästhesie übergeht. Störung des Lagesinnes der Fuss- und Zehengelenke. Gang spastisch-paretisch und ataktisch. Am 28. 2. starker Schwindelanfall mit Erbrechen, daraufhin ausgesprochener horizontaler Nystagmus. 5. 3. neuerlicher Schwindelanfall mit Erbrechen. Am 21. 3. als wesentlich gebessert entlassen, da sie ohne Unterstütung herumgehen konnte. — 28. 2. 1914. Pat. ist neuerdings wegen ihres Nervenleidens bettlägerig geworden. Starke Nachtschweisse. — Lungenbefund: Dämpfung der rechten Spitze hinten zum 3. Dorsalwirbel, vorn zur 2. Rippe hinabreichend. Die Spitze steht um 1 cm tiefer wie die linke. Einschränkung des rechten Krönigschen Schallfeldes. Daselbst abgeschwächtes Inspirium, verlängertes unbestimmtes Exspirium, einzelne feuchte kleinblasige Rasselgeräusche.

Zu den hier angeführten Fällen, deren Hauptcharacteristicum, wie leicht zu ersehen, das durchgängige Nebeneinander von multipler Sklerose und klinisch feststellbarer Lungenspitzenveränderung bildet, wäre noch Folgendes zu bemerken. Erstens ist darunter kein einziger zu exquisiter Progression des tuberculösen Processes neigender vorzufinden, wodurch eben die Spitzenaffection dem imposanten klinischen Gesamtbilde der multiplen Sklerose gegenüber vollkommen in den Hintergrund gerückt erscheint. Ob diese Tatsache im Verein mit der bei selbst weitgreifender Spitzenveränderung oft negativen Anamnese nicht doch einen Grund für das Uebersehen derselben abgeben könnte, lassen wir dahingestellt,

hackenversuch. Beiderseits Fuss- und Patellarclonus. Babinski rechts positiv. Gang spastisch-ataktisch. — Lungenbefund: Ueber der linken Spitze hinten und vorn mässige Schallabschwächung. Linkes Krönigsches Schallfeld eingeschränkt, daselbst verschärftes saccadiertes Inspirium und hauchendes, verlängertes Fxspirium.

15. J. D., 38 Jahre, Hilfsarbeiter (Rudolfsstiftung, Abt. Prim. Dr. Bamberger). Anamnese: Angeblich nie krank gewesen. Jetziges Leiden datiert seit 4 Jahren. In dieser Zeit stetige Abnahme des Körpergewichts. — Nervenstatus: Sprache verlangsamt, abgehackt. Geringgradiger horizontaler Nystagmus. Ataxie- und Intentionstremor beider oberen Extremitäten, Fehlen des Bauchdecken- und Cremasterreflexes. Muskelrigidität der unteren Extremitäten. Beiderseits gesteigerter Patellar- und Achillessehnenreflex. Rechts und links Dauerfuss- und Patellarclonus. Babinski und Oppenheim beiderseits positiv, Gang spastisch-paretisch und ataktisch. — Lungenbefund: Ueber der rechten Spitze Dämpfung vorn bis zur 2. Rippe, hinten zum 3. Dorsalwirbel hinabreichend. Verschmälerung des Schallfeldes. Ueber dem ganzen Bezirk sehr abgeschwächtes Inspirium, fast bronchiales Exspirium. Auch linke Spitze hinten schallärmer mit abgeschwächtem Inspirium und verlängertem Exspirium.

Während es nämlich bei einem dieser Fälle (Nr. 16) nach 1,0 mg Alttuberkulin zu mässiger Temperatursteigerung (37,8°), bedeutendem Schweissausbruch sowie starker Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Haut an der Injectionsstelle kam, reagierte der zweite (Fall 18) vorerst bei 0,1 und 0,6 mg Alttuberkulin mit geringen Temperaturanstiegen und starken Veränderungen am Applicationsort. Nachdem jedoch dem letzteren 2,0 mg Tuberkulin injiciert worden waren, traten alsbald folgende Erscheinungen auf: Fieber 39°, reichliche feinblasige feuchte Rasselgeräusche im Spitzenherd, gleichzeitig aber — als auffallendes Symptom — neben starken Schmerzen in beiden Unterextremitäten eine so eclatante Verschlimmerung der spastischen Paraparese derselben, dass Pat. in heller Verzweiflung behauptete, nun jede Hoffnung verloren zu haben. Trotzdem war einige Stunden nach dem Temperaturabfall zur Norm von dieser Verschlechterung der nervösen Erscheinungen nichts mehr zu merken, ja die Beweglichkeit der Beine schien sogar gegen früher um ein Geringes gebessert. Liegt es nicht nahe, diese schnell abgeklungene Wirkung des Tuberkulins als Herdreaction im Centralnervensystem aufzufassen? An beiden Fällen ist die v. Pirquetsche Cutanreaction mehrfach mit dem gleichen sehr schwachen Erfolg ausgeführt worden.

16. S. H., 30 Jahre, Private (Klinik v. Noorden, 11. 2.—23. 2. 1914). Anamnese: Seit 3 Jahren vorübergehende Schwächezustände im linken Bein. Seit Herbst 1913 Gehen ohne Stütze nicht möglich. Bald darauf Schwächerwerden auch des rechten Beines, Vertaubungsgefühl in beiden Beinen. Seit Herbst 1913 Einschlafen und Ungeschicklichkeit der Finger. Blasenschwäche. October bis Ende December 1913 Nachtschweisse. 1914 Besserung, Aufhören der Nachtschweisse. — Nervenstatus: Starker Nystagmus beim Blick nach rechts, leichter beim Blick nach links. Geringer Intentionstremor und Ataxie der Oberextremitäten mit Herabsetzung der motorischen Kraft der rechten. Fehlen der Bauchdeckenreflexe. Hochgradige Verminderung der motorischen Kraft der unteren Extremitäten. Kaum einige Schritte mit Unterstützung möglich. Leicht gesteigerter Patellar- und Achillessehnenreflex beider Extremitäten. Babinski beiderseits positiv. — Lungenbefund: Mässige Dämpfung der linken Spitze vorn bis zum Schlüsselbein, hinten bis zum 2. Dorsalwirbel. Verschmälerung des Spitzenschallfeldes. Verschärftes Inspirium, verlängertes Exspirium.

17. K. W., 31 Jahre, Tischlergehilfe. (Klinik Wagner v. Jauregg seit 10. 2. 1914.) Anamnese: Erstes Auftreten der jetzigen Krankheit vor 3 Jahren mit dem Gefühl von Ameisenlaufen in der linken Hand und Arm, Unsicherheit der linken Hand bei der Arbeit. Nach 4 Wochen Zurückgehen der Beschwerden. Dasselbe neuerdings December 1913. Gleichzeitig pamstiges Gefühl und Unsicherheit im Gehen im linken Bein. Progression des Leidens. Vor einer Woche ist Pat. arbeitsunfähig geworden. — Nervenstatus: Langsamer grobschlägiger Nystagmus, leichte Abweichung der Uvula nach rechts. Linke obere Extremität cyanotisch und paretisch. Bewegungen im Ellbogen- und Handgelenk links beträchtlich schwächer. Links deutliche Ataxie beim Fingernasenversuch. Von den Bauchdeckenreflexen fehlt nur der linke mittlere. An den unteren Extremitäten beiderseits sehr gesteigerte Patellar- und Achillessehnenreflexe. Babinski und Oppenheim links positiv. Ataxie beim Kniehackenversuch. Romberg positiv. — Lungenbefund: Ueber der rechten Spitze Dämpfung vorn bis zur 2. Rippe, hinten bis zum 3. Dorsalwirbel hinabreichend. Auch die linke Spitze erscheint schallärmer. Ueber der rechten Spitze vorne und hinten sehr abgeschwächtes Inspirium, fast bronchiales Exspirium. Linkerseits hinten saccadiertes Inspirium.

18. R. S., 23 Jahre, ledig, Private. (Klinik von Noorden 5. 2. bis 21. 3., 17. 10. bis 13. 11. 1912, 3. 5. bis 12. 6. 1913, neuerdings seit 28. 2. 1914). Anamnese: In der Kindheit Keuchhusten. November 1911 3 Wochen lang Doppeltsehen. Nach einer starken 1912 durchgemachten Erkältung kam es zu Nachtschweissen mit gleichzeitiger Erschwerung des Gehens. Pat. wurde bald vollkommen bettlägerig. Häufige schmerzhafte Contractionen der Beinmuskulatur. Pat. konnte sich nicht einmal aufsetzen. Bald auch starke Bewegungsstörungen der oberen Extremitäten und neuerlich Doppeltsehen. Pampstiges Gefühl in den Händen. Leichte Blasenstörungen. — Nervenstatus vom 5. 2. 1912: Hie und da Zwangslachen. Papillen beiderseits etwas blass. Kein Nystagmus. Grobe Kraft der Extremitäten beiderseits, besonders links, herabgesetzt. Lebhafte Reflexe, beiderseits Intentionstremor. Vollkommenes Fehlen der Bauchdeckenreflexe. Starke Verminderung der groben Kraft der unteren Extremitäten und ziemlich beträchtliche Muskelrigidität derselben. Sehr gesteigerte Knie- und Achillessehnenreflexe. Babinski, Oppenheim beiderseits positiv. In Nabelhöhe beginnend nach unten Tasthypäsie, die an der Vorderseite des linken Oberschenkels fast in Anästhesie übergeht. Störung des Lagesinnes der Fuss- und Zehengelenke. Gang spastisch-paretisch und ataktisch. Am 28. 2. starker Schwindelanfall mit Erbrechen, daraufhin ausgesprochener horizontaler Nystagmus. 5. 3. neuerlicher Schwindelanfall mit Erbrechen. Am 21. 3. als wesentlich gebessert entlassen, da sie ohne Unterstütung herumgehen konnte. — 28. 2. 1914. Pat. ist neuerdings wegen ihres Nervenleidens bettlägerig geworden. Starke Nachtschweisse. — Lungenbefund: Dämpfung der rechten Spitze hinten zum 3. Dorsalwirbel, vorn zur 2. Rippe hinabreichend. Die Spitze steht um 1 cm tiefer wie die linke. Einschränkung des rechten Krönigschen Schallfeldes. Daselbst abgeschwächtes Inspirium, verlängertes unbestimmtes Exspirium, einzelne feuchte kleinblasige Rasselgeräusche.

Zu den hier angeführten Fällen, deren Hauptcharacteristicum, wie leicht zu ersehen, das durchgängige Nebeneinander von multipler Sklerose und klinisch feststellbarer Lungenspitzenveränderung bildet, wäre noch Folgendes zu bemerken. Erstens ist darunter kein einziger zu exquisiter Progression des tuberculösen Processes neigender vorzufinden, wodurch eben die Spitzenaffection dem imposanten klinischen Gesamtbilde der multiplen Sklerose gegenüber vollkommen in den Hintergrund gerückt erscheint. Ob diese Tatsache im Verein mit der bei selbst weitgreifender Spitzenveränderung oft negativen Anamnese nicht doch einen Grund für das Uebersehen derselben abgeben könnte, lassen wir dahingestellt,



möchten es aber doch nicht für ausgeschlossen halten. Auffallend ist ferner im Fall 8, 11, 18 das anscheinend gleichzeitige Aufflackern von Tuberculose und Rückenmarksaffection. In den Fällen 4, 5, 9, 12, 13, 16 ist ein Manifestwerden der Spitzenaffection dem Ausbruch der multiplen Sklerose um verschiedene Zeitabstände vorausgegangen. Von der Anführung anderer klinisch beobachteter Tatsachen, wie Körperconstitution, Temperaturverlauf, Bacillenbefunde, Durchleuchtungsergebnisse nehmen wir einstweilen Abstand, obzwar sie uns sehr gute Dienste insbesondere da geleistet haben, wo Zweifel aufgetaucht waren. Es kam in denselben jedoch, wie vorauszusehen war, keine ähnliche Gleichmässigkeit zum Ausdruck, so dass sie in dieser Mitteilung vorerst nicht verwertet werden können, dagegen sind sie für ein eindringenderes Studium von grösster Bedeutung und ich behalte mir vor in weiteren Veröffentlichungen darauf zurückzukommen.

Zu probatorischen Tuberculininjectionen hatten wir leider nur wenig Gelegenheit, da fast alle Fälle mit Nucleinnatrium behandelt wurden. Was wir aber davon gesehen haben, war teilweise so auffallend, dass es uns zu weiteren Versuchen in höchstem Maasse ermutigt. Die Pirquetsche Cutanreaction ist an 9 Fällen angestellt worden: Sie war — eigentümlicherweise, weil sich darunter auch Bacillenausscheider befanden — stets kaum angedeutet, eine Tatsache, deren Deutung wir schuldig bleiben müssen.

Es fällt zugestandenermaassen schwer aus einer bescheidenon Anzahl von Beobachtungen die Berechtigung weittragender Schlüsse zu folgern, doch liegt in der durchgängigen Gleichmässigkeit unserer Ergebnisse etwas tatsächlich Ueberraschendes, dem man sich, wie wir glauben, nicht leicht verschliessen kann. Diese 100 proc. Ausbeute an tuberculösen Affectionen bei multipler Sklerose übersteigt doch sogar die Leichenstatistik Nägelis, geschweige denn eine durch klinische Beobachtung herauszubringende.

Nun noch einige Worte zu unserem Grundgedanken. Nichts liegt uns ferner als die Behauptung, wir hätten die ätiologische Bedeutung der Tuberculose für das Entstehen der sklerotischen Herde bewiesen. Abgesehen davon, dass sich noch andere Factoren, wie z. B. Traumen, starke Erkältungen, durch andere Infectionskrankheiten gesetzte Schädigungen und nicht zuletzt ein constitutionelles Moment berechtigten Anspruch auf Miturheberschaft haben dürften, verschliessen wir uns auch der Einsicht nicht, dass an einen zwingenden Beweis weit mehr Forderungen gestellt werden müssen: Erstens ist ein viel reicheres statistisches Material notwendig, als uns zur Verfügung stand, besonders aber ein auf Obductionsbefunden basierendes. Zweitens wäre im erkrankten Nervensystem nach Tuberkelbacillen zu fahnden, wobei jedoch nur positive Befunde ausschlaggebend sein können, da es eben nicht ausgeschlossen ist, dass die im centralen Nervensystem gelegenen Herde nur den mit dem Kreislauf zugeführten Toxinen ihre Entstehung verdanken. Eine endgültige Lösung der Frage könnte allerdings erst durch das Experiment gebracht werden. Klinisch sind wir der Tuberculose gegenüber leider nicht in jener glücklichen Lage, die wir der Wassermannschen Reaction



bei der Lues verdanken. Es fehlt uns an einer festbegründeten biologischen Methode, die nach dieser Richtung hin einen Vergleich zwischen Blutserum und Lumbalflüssigkeit anzustellen ermöglicht.

Gestützt auf auffallende Tatsachen haben wir nun auf einen offen stehenden Weg hinweisen wollen, der unserer Ueberzeugung nach schöne Erfolge verspricht und das Geheimnisvolle dieser schweren Krankheit vielleicht zu lüften erlaubt.

Zusammenfassung: Auf Grund von typischen Befunden an einem verfügbaren Krankenmaterial wird die von gewissen Eigentümlichkeiten der multiplen Sklerose weiterhin gestützte Möglichkeit angenommen, dass dieselbe einer tuberculösen Infection des Organismus ihren Ursprung verdankt.



XV.

Aus der urologischen Abteilung der allgemeinen Poliklinik
(Vorstand: Hofrat A. v. Frisch) u. d. k. k. serotherapeutischen Institut
(Vorstand: Hofrat R. Paltauf) in Wien.

Untersuchungen über die zuckersecretorische Function der Niere.

Von

Dr. **Oswald Schwarz,**
Assistenten der Abteilung.

Einleitung.

Die zunächst rein äusserliche Aehnlichkeit einzelner Phasen der Harnbereitung mit physikalischen Processen, z. B. der Filtration, gewann — einmal erfasst — einen derart suggestiven Charakter, dass sie alsbald zu einer Identificierung beider Processe führte. Mag man nun den Beweis für diese Identität auf dem Wege functioneller Untersuchungen als erbracht erachten oder nicht, jedenfalls entsprangen dieser Denkrichtung die Versuche, einzelne Partialfunctionen der Niere als rein physikalische Processe zu erfassen und mathematisch zu definieren. Es resultierte hieraus eine von jeder Theorie unabhängige functionelle Diagnostik, wie sie mit ähnlicher Exactheit für kein zweites Organ geboten werden konnte.

Für die Schätzung der effectiven Nierenleistung wurden bisher folgende Relationen als massgebend erkannt:

1. Die Beziehung der ausgeschiedenen Menge eines Körpers zu der in den Organismus eingeführten.
2. Das Verhältnis der ausgeschiedenen Menge eines Körpers zu dessen Concentration im Serum.
3. Die Relation zwischen der ausgeschiedenen Menge eines Körpers und dem mitsecernierten Wasser.

Auf die Prüfung der Nierenarbeit mittels der sogenannten synthetischen Functionen (Hippursäurebildung, Entstehung von Leukobasen, Phloridzindiabetes usw.) wird aus naheliegenden Gründen hier nicht eingegangen.

Die erste Frage wird von den zahlreichen Stoffwechselversuchen, wie sie die jüngst vergangene Periode der Nephritisforschung charakterisierten, man könnte sagen in mehr descriptiver Weise beantwortet. Eine mathematische Formulierung der bei dieser Versuchsanordnung auf die Niere entfallenden Leistung gab L. Michaelis (1): Er stellte sich die Aufgabe, bei einer nicht auswaschbaren Substanz die Abhängigkeit der Ausscheidungsgeschwindigkeit von der Menge der eingeführten Substanz zu ermitteln. Die einfachste Annahme war die, dass die jeweilige Ausscheidungsgeschwindigkeit von der Menge der die Nierengefässe in der



Zeiteinheit durchströmenden ausscheidbaren Substanz abhängt. Als einfachste Annahme hierfür scheint wiederum der Ausdruck $\frac{dx}{dt} = ky$, wobei x die bis zur Zeit t ausgeschiedene, y die bis dahin noch circulierende Menge bezeichnet; durch einige mathematische Umformungen ergibt sich für k der Wert $\frac{1}{t} \ln \frac{a}{a-x}$, wenn a die eingeführte Substanzmenge bezeichnet. In einer zweiten Arbeit prüft Michaelis (2) die Gültigkeit obiger Formel an der Ausscheidungscurve der Borsäure: In den Zeiten von der 5. bis 12. Stunde nach Aufnahme von 3 g Borsäure per os wird k wirklich constant. Wie vorauszusehen, ist diese Constante für verschiedene Personen verschieden, z. B. 300 bzw. 210—240.

Die Untersuchungsmethode dieser ganzen Richtung leidet nun aber unter dem Nachteil, dass die beiden in Beziehung gesetzten Werte: die eingeführte und ausgeschiedene Menge, besonders bei körpereigenen Stoffen den Anfangs- bzw. Endpunkt einer langen Kette intermediärer Processe darstellen, die den Anteil der Nierenarbeit an dem Endresultat möglicherweise verdecken. Das Grundpostulat einer modernen Versuchsanordnung ist daher ein Vergleich der im Blute der Niere angebotenen und im Harn ausgeschiedenen Quantität: der hämorenale Index [Turner (3)] gilt als der verlässlichste Anhaltspunkt für die Beurteilung der functionellen Leistung der Niere.

Die erste Angabe hierüber stammt von v. Korányi (4): „Der relative Kochsalzgehalt des Harnes steigt und sinkt mit dem relativen Kochsalzgehalt des Blutes, wenn wir unter „relativ" das Verhältnis des Kochsalzes zum Gefrierpunkt verstehen". Er versuchte die Gesetzmässigkeit mathematisch auszudrücken und gelangte zu der Formel

$$gf - 2f\varphi + \varphi_2 = \vartheta$$

f bedeutet $\frac{\Delta}{NaCl}$ im Harn, g diesen Quotienten im Blut und $\varphi = \Delta$ einer 1 proc. Kochsalzlösung.

Für die anorganischen Salze, hauptsächlich für Kochsalz, bestimmte Grünbaum (5) mit der Leitfähigkeitsmethode das Verhältnis der Blut- und Harnconcentration; es war bei nierengesunden Individuen constant, und zwar war der Harn doppelt so concentriert als das Blut.

Die letzten Jahre brachten endlich eine Reihe von Untersuchungen über diese Frage von Ambard und seinen Mitarbeitern. Durch gleichzeitige Blut- und Harnanalyse fand Ambard, dass die im Harn ausgeschiedene absolute Harnstoffmenge proportional dem Quadrat der Blutconcentration variiert (6). Für Kochsalz gilt dasselbe Gesetz mit dem Unterschied, dass die Ausscheidung von Kochsalz erst beginnt, wenn die Concentration im Serum einen gewissen Schwellenwert überschritten hat: constant ist das Verhältnis der Kochsalzmenge im Harn dividiert durch das Quadrat der Blutconcentration über diesen Schwellenwert (7).

Ueber die letzte Frage endlich nach dem Zusammenhang zwischen Harnwasser und den festen Harnbestandteilen liegt ein grosses Tatsachen-



material vor, dessen Besprechung ausser den Rahmen dieser Untersuchungen fällt. Eine mathematische Beziehung fand Ambard (6, 7) in dem Satze, dass bei constanter Serumconcentration die absolute im Harn ausgeschiedene Menge Kochsalz bzw. Harnstoff verkehrt proportional ist der Quadratwurzel der Harnconcentration dieser Stoffe.

Es war die Aufgabe der folgenden Untersuchungen, zu prüfen, wie weit die bisher bekannten Gesetze der Nierenfunction auch für die Zuckerausscheidung Geltung haben. Durch die Beantwortung dieser Frage war einerseits ein Gewinn für die Kenntnis der allgemeinen Nierenphysiologie zu erhoffen, da die citierten Gesetze a priori nur für die Ausscheidung derjenigen Substanzen gelten können, für die sie geprüft sind; andererseits schien die immer grössere Bedeutung, die der Niere für die Genese und den Charakter vieler Glykosurien zugesprochen wird, eine derartige systematische Untersuchung zu verlangen.

Es waren demnach folgende vier Fragen zunächst für einige Arten experimenteller Glykosurien zu beantworten:

1. Besteht eine constante Relation zwischen der eingeführten und der ausgeschiedenen Zuckermenge?
2. Steht der Harnzucker in einem bestimmten Verhältnis zur Blutzuckerconcentration?
3. Auf welche Weise kommt die Zuckerdiurese zustande?
4. Wird mit einer bestimmten Zuckermenge ein bestimmtes Wasserquantum secerniert?

I.

a) Versuche mit Milchzucker.

Als das geeignetste Testobject zur Untersuchung der Frage nach dem Verhältnis der zugeführten und ausgeschiedenen Menge erschien der Milchzucker, da er bei intravenöser Injection in kurzer Zeit nahezu quantitativ ausgeschieden wird. Es wurden verschiedene Mengen Milchzucker in annähernd 10 proc. Lösung Kaninchen immer mit der gleichen Geschwindigkeit, 1 ccm in der Minute, in die Ohrvene injiciert. Der Harn wurde in gleichen Perioden, meist halbstündlich, durch Katheterisieren gesammelt und der Zucker polarimetrisch bestimmt (Rotationsapparat nach Schmidt-Haensch).

In allen folgenden Protokollen enthält die erste Colonne die in den angeführten Zeiten ausgeschiedene Zuckermenge in Gramm; die zweite den am Ende jeder Periode noch im Körper vorhandenen Rest; die dritte die ausgeschiedene Menge in Procent der der Niere angebotenen; die vierte endlich die Michaelissche Constante = 1000 K.

Versuch I. (Kaninchen, 3000 g.)

29. 5. 1913, 4 Uhr 45 Min., Injection von 0,517 g

Zeit				
5 Uhr 15 Min.	0,2277 g	0,2893 g	44,0 pCt.	252
5 „ 45 „	0,0811 g	0,2082 g	28,0 „	143
6 „ 15 „	0,0575 g	0,1507 g	27,6 „	140
6 „ 45 „	0,0423 g	—	28,1 „	143



Versuch II. (Dasselbe Tier.)

4. 6. 1913,	4 Uhr 45 Min.,	Injection von 1,034 g			
	5 „ 15 „	0,3420 g	0,6920 g	33,0 pCt.	174
	5 „ 45 „	0,2173 g	0,4747 g	31,4 „	164
	6 „ 15 „	0,1623 g	0,3124 g	34,2 „	181
	6 „ 45 „	0,0937 g	—	30,0 „	155

Versuch III. (Kaninchen, 1600 g.)

31. 5. 1913,	5 Uhr 10 Min.,	Injection von 0,517 g			
	5 „ 40 „	0,1650 g	0,3520 g	31,9 pCt.	—
	6 „ 10 „	0,1309 g	0,2211 g	37,1 „	—
	6 „ 40 „	0,0766 g	0,1445 g	34,6 „	—
	7 „ 10 „	0,0523 g	0,0922 g	36,2 „	—
	7 „ 40 „	0,0271 g	—	29,4 „	—

Versuch IV. (Dasselbe Tier.)

5. 6. 1913,	4 Uhr 40 Min.,	Injection von 1,034 g			
	5 „ 10 „	0,4455 g	0,5885 g	43,1 pCt.	—
	5 „ 40 „	0,1754 g	0,4131 g	29,7 „	starke Diarrhoe
	6 „ 10 „	0,0707 g	0,3424 g	17,1 „	—
	6 „ 40 „	0,0471 g	—	13,7 „	—

Versuch V. (Kaninchen, 2000 g.)

8. 6. 1913,	5 Uhr 00 Min.,	Injection von 1,034 g			
	5 „ 30 „	0,2486 g	0,7854 g	24,0 pCt.	—
	6 „ 00 „	0,2305 g	—	29,3 „	—

Versuch VI. (Dasselbe Tier.)

11. 6. 1913,	4 Uhr 30 Min.,	Injection von 0,517 g			
	5 „ 00 „	0,1337 g	0,3733 g	25,8 pCt.	141
	5 „ 30 „	0,0996 g	0,2737 g	26,7 „	135
	6 „ 00 „	0,0734 g	—	26,7 „	135

Versuch VII. (Kaninchen, 2500 g.)

9. 6. 1913,	5 Uhr 20 Min.,	Injection von 0,517 g			
	5 „ 50 „	0,2357 g	0,2813 g	45,5 pCt.	—
	6 „ 20 „	0,0706 g	0,2107 g	25,1 „	Diarrhoe
	6 „ 50 „	0,0289 g	0,1818 g	13,6 „	—
	7 „ 20 „	0,0261 g	—	14,3 „	—

Versuch VIII. (Kaninchen, 2800 g.)

2. 7. 1913,	4 Uhr 25 Min.,	Injection von 0,4581 g			
	4 „ 55 „	0,1755 g	0,2826 g	38,3 pCt.	210
	5 „ 25 „	0,1100 g	0,1726 g	39,0 „	214
	5 „ 55 „	0,0655 g	0,1071 g	37,8 „	208
	6 „ 25 „	0,0441 g	—	41,2 „	230

Versuch IX. (Dasselbe Tier.)

9. 7. 1913,	4 Uhr 22 Min.,	Injection von 0,9162 g			
	4 „ 52 „	0,4397 g	0,4765 g	48,0 pCt.	284
	5 „ 22 „	0,2096 g	0,2669 g	43,9 „	252
	5 „ 52 „	0,1152 g	0,1517 g	43,1 „	246
	6 „ 22 „	0,0682 g	0,0835 g	44,8 „	258
	6 „ 52 „	0,0381 g	—	45,6 „	264

Versuch X. (Kaninchen, 2300 g.)

7. 7. 1913,	4 Uhr 37 Min.,	Injection von 0,4581 g			
	5 „ 07 „	0,1807 g	0,2774 g	39,6 pCt.	—
	5 „ 37 „	0,0880 g	0,1894 g	31,7 „	—
	6 „ 07 „	0,0654 g	0,1240 g	34,6 „	—
	6 „ 37 „	0,0417 g	—	33,6 „	—

Versuch XI. (Kaninchen, 2000 g.)

25. 1. 1914,	10 Uhr 25 Min.,	Injection von 1,5 g			
	10 „ 55 „	0,5472 g	0,9528 g	36,4 pCt.	197
	11 „ 25 „	0,3725 g	0,5803 g	39,1 „	215
	11 „ 55 „	0,2228 g	—	38,4 „	210

Versuch XII. (Kaninchen, 2600 g.)

7. 2. 1914,	4 Uhr 37 Min.,	Injection von 3,0 g			
	4 „ 52 „	0,9515 g	2,0485 g	31,7 pCt.	—
	5 „ 07 „	0,4087 g	1,6398 g	20,0 „	—
	5 „ 22 „	0,3492 g	1,2906 g	21,3 „	—
	5 „ 37 „	0,2619 g	—	20,3 „	—

Versuch XIII. (Kaninchen, 2000 g.)

14. 2. 1914,	4 Uhr 44 Min.,	Injection von 1,0 g			
	5 „ 14 „	0,4686 g	0,5314 g	46,8 pCt.	215
	5 „ 44 „	0,2329 g	0,2985 g	43,9 „	250
	6 „ 14 „	0,1336 g	0,1649 g	46,0 „	257
	6 „ 44 „	0,0737 g	—	46,0 „	257

Die angeführten Versuche geben gut übereinstimmende Resultate: Die Zahlen der dritten Colonne zeigen nämlich, dass die in gleichen Zeiten ausgeschiedenen Milchzuckermengen innerhalb jedes einzelnen Versuches in einem annähernd constanten Verhältnis zu den noch im Körper circulierenden stehen. Dieser Ausscheidungscoefficient ist für verschiedene Tiere ein verschiedener. Die Werte im Versuch V und VI bzw. IX und XIII stellen diesbezügliche Extreme dar.

Die angeführte Gesetzmässigkeit scheint jedoch Ausnahmen zu erleiden: Im Versuch IV und VII fallen die Procentzahlen continuierlich ab. In beiden Versuchen trat jedoch bald eine mehr minder starke Diarrhoe auf, und es ist bekannt, wie sehr ein derartiges Accidens die Nierentätigkeit beeinflusst. In diesen Fällen dürfte die Diarrhoe und die Störung der Milchzuckerausscheidung auf eine Zuckerausscheidung in den Darm zurückzuführen sein.

Weiter wurde im Versuch I, X, XII in der ersten halben Stunde relativ mehr Zucker ausgeschieden als in den folgenden. Der Grund dürfte folgender sein: In diese Periode fällt die Zuckerinjection; trotz der langsamen Injection ist der Anstieg der Hyperglykämie ein brüsker, und der Einfluss der Geschwindigkeit der Zufuhr auf die Grösse der Ausscheidung ist hinlänglich bekannt.

Anhang.

Der Gedanke lag nahe, die beobachtete Constanz der Milchzuckerausscheidung als Indicator für die Beurteilung der Nierenfunction zu



benützen. Zu diesem Zwecke wurde der Ausscheidungscoefficient eines Tieres zuerst ausgewertet und dann sein Verhalten verschiedenen Eingriffen gegenüber beobachtet. Da die Resultate jedoch sehr gleichförmige waren, soll von einer detaillierten Wiedergabe der Protokolle abgesehen und nur die Ergebnisse resumiert werden.

Wie es schon Schlayer beobachtet hatte, konnte auch in unseren Versuchen die Milchzuckerausscheidung nur durch eine starke Salzdiurese etwas gesteigert werden.

Das Interesse, das in jüngster Zeit dem Verhalten der Niere bei Säurezufuhr entgegengebracht wurde, veranlasste analoge Versuche für die Milchzuckerausscheidung: Es wurde den Tieren $\frac{n}{10}$ Salzsäure intravenös infundiert und, sobald der Harn sauer geworden, Milchzucker injiciert. Auch hier ergab sich eine geringe Erhöhung des Ausscheidungscoefficienten. Es zeigte sich eigentlich, dass die Einstellung der Niere für die Elimination körperfremder Substanzen eine sehr stabile ist. Erwähnt sei noch, dass in beiden Versuchsreihen die Vorsicht gebraucht wurde, die Harne vor der Polarisation zu vergären, da die Durchspülung bzw. Säureinfusion an sich eine Glykosurie erzeugen konnten.

Die Veränderung der Nierenfunction unter Phloridzineinwirkung ist noch immer hypothetisch, da die auftretende Diurese und die veränderte Kochsalzausscheidung als secundäre Folgen der Zuckerausscheidunng erkannt wurden.

Das Kaninchen im Versuch XIII schied normal 46,8 bzw. 43,9 pCt. Milchzucker aus; tags darauf wurde ihm 1 g Phloridzin subcutan injiciert und zwei Stunden später, als der Harn schon reichlich Zucker enthielt, der Milchzucker nachgeprüft. Die halbstündig entleerten Harne zeigten nach dem Vergären eine Drehung entsprechend 45,9 bzw. 39,4 pCt. Milchzucker. Es zeigt sich also auch hier kein Unterschied gegenüberdem Normaltier.

Einige Tage später wurde diesem Tier eine Niere exstirpiert und 15 Stunden später wieder 1 g Milchzucker injiciert. In der ersten halben Stunde wurden 16,4 pCt., in der zweiten 19,6 pCt. ausgeschieden. In den früheren Versuchen hatte sich gezeigt, dass unabhängig von der injicierten Zuckermenge (0,5—3 g) annähernd immer derselbe Anteil des injicierten Zuckers ausgeschieden wurde; er schien also das Maximum darzustellen, das beide Nieren zusammen unter den gegebenen Versuchsbedingungen auszuscheiden vermochten. Diese Auffassung wird bestätigt durch die Tatsache, dass eine Niere allein annähernd nur halbsoviel Zucker eliminieren kann. Es verdient jedoch hervorgehoben zu werden dass die Concentration im Harn die gleiche war wie beim gesunden Tier. Die Untersuchung dieser Frage wird fortgesetzt.

b) Versuche mit Traubenzucker.

Physiologisch viel interessanter war es, das Verhalten des Traubenzuckers zu untersuchen. Diesen Versuchen stellte sich aber die Schwierigkeit entgegen, dass der Organismus über zahlreiche Regulationsvorrichtungen verfügt, die eine rasche Verarbeitung des eingeführten Zuckers sichern und ihn so dem Nachweise entziehen. Die Begriffe der Sättigungs- und



Assimilationsgrenze suchen diesen Tatsachen gerecht zu werden. Es war daher eine Versuchsanordnung zu wählen, die durch die Quantität des zugeführten Zuckers und durch die Art der Application die Toleranz des Organismus in ausreichendem Masse überschritt. Dies schien am vollkommensten erreicht durch eine continuierliche intravenöse Infusion einer Traubenzuckerlösung.

In den folgenden Protokollen enthält die erste Colonne die Harnmengen, die zweite die eingeführten Zuckermengen; die übrigen sind wie in den Milchzuckerversuchen zu verstehen.

Versuch XIV. (Kaninchen, 2000 g.)

18. 11., 5 Uhr 04 Min., Beginn der Infusion einer 9,62 proc. Traubenzuckerlösung.

5 „ 30 „	—	3,02 g	0,4785 g	2,5415 g	15,8 pCt.
5 „ 45 „	15 ccm Harn	2,30 g	0,7590 g	4,0825 g	15,6 „
6 „ 00 „	21,5 „ „	1,92 g	0,9964 g	5,0061 g	16,6 „
6 „ 15 „	28,1 „ „	2,30 g	1,0543 g	6,2518 g	14,4 „
6 „ 30 „	27,5 „ „	2,00 g	1,1265 g	—	13,5 „

Versuch XV. (Dasselbe Tier.)

22. 11., 4 Uhr 30 Min., Beginn der Infusion einer 6,40 proc. Traubenzuckerlösung.

5 „ 00 „	11 ccm Harn	2,56 g	0,4125 g	2,1475 g	15,8 pCt.
5 „ 05 „	—	1,56 g	0,5236 g	3,1839 g	14,2 „
5 „ 30 „	16 ccm Harn	1,40 g	0,6075 g	3,9764 g	13,2 „
5 „ 45 „	20,1 „ „	1,49 g	0,6296 g	4,8368 g	11,5 „
6 „ 00 „	—	0,99 g	0,8250 g	—	14,1 „

Versuch XVI. (Kaninchen, 2060 g.)

6. 11., 5 Uhr 30 Min., Beginn der Infusion einer 11,34 proc. Traubenzuckerlösung.

6 „ 00 „	—	3,40 g	0,3309 g	3,2691 g	3,8 pCt.
6 „ 15 „	—	2,10 g	0,3548 g	5,0143 g	6,6 „
5 „ 30 „	23 ccm Harn	2,49 g	0,6664 g	6,8379 g	8,9 „
6 „ 45 „	23 „ „	2,49 g	0,7588 g	8,5691 g	8,2 „
7 „ 00 „	28 „ „	2,49 g	0,8828 g	10,1763 g	8,0 „
7 „ 15 „	26 „ „	2,49 g	0,9269 g	—	7,5 „

Versuch XVII. (Dasselbe Tier.)

10. 11., 4 Uhr 45 Min., Beginn der Infusion einer 11,34 proc. Traubenzuckerlösung.

5 „ 15 „	15 ccm Harn	3,74 g	0,6187 g	3,1213 g	16,5 pCt.
5 „ 30 „	20 „ „	2,38 g	0,7205 g	4,7808 g	13,0 „
5 „ 45 „	32 „ „	2,38 g	0,9916 g	6,1692 g	13,7 „
6 „ 00 „	25 „ „	2,38 g	0,8919 g	7,6573 g	10,4 „
6 „ 15 „	32 „ „	2,49 g	1,2210 g	8,9263 g	12,0 „
6 „ 30 „	28 „ „	2,61 g	1,2078 g	—	10,5 „

Versuch XVIII. (Kaninchen, 2200 g.)

2. 12., 5 Uhr 05 Min., Beginn der Infusion einer 10 proc. Traubenzuckerlösung.

5 „ 35 „	—	3,3 g	0,1309 g	3,1691 g	3,9 pCt.
5 „ 50 „	—	2,0 g	0,5582 g	4,6109 g	10,7 „
6 „ 05 „	12 ccm Harn	2,2 g	0,6365 g	6,1744 g	9,3 „
6 „ 20 „	13 „ „	2,3 g	0,8140 g	7,6604 g	9,6 „
6 „ 35 „	13 „ „	2,3 g	0,7949 g	9,1656 g	8,0 „
6 „ 50 „	16,5 „ „	2,1 g	0,9780 g	—	8,5 „



Versuch XIX. (Dasselbe Tier.)

5. 12., 5 Uhr 35 Min., Beginn der Infusion einer 6,6proc. Traubenzuckerlösung.

6 „ 05 „	6,0 ccm Harn	2,24 g	0,2173 g	2,0227 g	9,3 pCt.
6 „ 20 „	19,5 „ „	1,39 g	0,4125 g	3,0002 g	12,0 „
6 „ 35 „	17,5 „ „	1,39 g	0,4263 g	3,9539 g	9,6 „
6 „ 50 „	6,5 „ „	1,51 g	0,2618 g	5,2121 g	4,7 „
7 „ 05 „	2,5 „ „	1,39 g	0,1045 g	—	1,5 „

Auch diese Versuche ergeben, dass in gleichen Zeiten der gleiche Bruchteil des zur Verfügung stehenden Zuckers ausgeschieden wird. Der Quotient ist bei verschiedenen Tieren verschieden, aber auch bei demselben Tiere ist er in verschiedenen Versuchen nicht der gleiche (vgl. Versuch XVI und XVII). Die Erklärung hierfür ist wohl in den Versuchen Blumenthals (8) zu suchen: Führt man nämlich dem Organismus vom Blute her Zucker zu, so besitzt er die Fähigkeit, diesen rasch bis zu einer gewissen Grenze aufzunehmen und zu verändern. Ist dieser Punkt erreicht, so genügt ein weiterer Ueberschuss von $^1/_{50}$ bis $^1/_{80}$ der zugeführten Zuckermenge, um zu einer Glykosurie zu führen. Es ergibt sich also hieraus, dass die Grösse der Ausscheidung in erster Linie von der jeweiligen Zuckercapacität des Organismus mitbedingt wird. Diese Tatsachen erklären weiterhin den Befund, dass in einigen Versuchen (XVI, XVIII) die in der ersten halben Stunde ausgeschiedene Menge — umgekehrt wie in den Milchzuckerversuchen — relativ kleiner ist als in den folgenden Perioden: es wurde eben der grösste Teil des eingeführten Zuckers zunächst zur Sättigung des Organismus verbraucht.

Die Versuche haben aber noch ein interessanteres Ergebnis. Brasol (9) hatte schon gefunden, dass ein grosser Teil des intravenös zugeführten Zuckers rasch die Gefässe verlässt und in die Gewebe wandert. Bang (10) zeigte dann, dass der Blutzucker gleich zu Beginn der Infusion sein Maximum erreicht und von da an so gut wie unverändert bleibt. Als er sämtliche als Zuckerdepots eventuell in Betracht kommende Organe auf ihren Zuckergehalt untersuchte, zeigte sich, dass „gewöhnlich mehr als die Hälfte des eingespritzten Zuckers augenblicklich umgewandelt oder derart gebunden wird, dass er im wässrigen Dekokt nicht direct nachgewiesen werden kann. Er ist auch nicht in gebundener Form in der Leber abgelagert, ebensowenig im Blut."

In unseren Versuchen wurde nun der ausgeschiedene Zucker wie in den Milchzuckerversuchen zu dem gesamten im Körper verbliebenen in Beziehung gebracht. Während dieses Vorgehen für den Milchzucker, der den Organismus absolut unverändert passiert, objectiv berechtigt war, hat es für den Traubenzucker noch den Charakter einer Annahme, der die erhaltenen Resultate aber grosse Wahrscheinlichkeit verleihen. Die Berechnung war folgende: Im Versuch XIV z. B. waren von 5 Uhr 04 Min. bis 5 Uhr 30 Min. 3,02 g Zucker eingelaufen und davon in dieser Zeit 0,4785 g = 15,8 pCt. ausgeschieden; im Körper blieben also 2,5415 g zurück. Hierzu kamen in der nächsten Viertelstunde 2,30 g; in dieser Zeit befanden sich also im ganzen 4,8415 g im Körper, wovon 0,7590 g = 15,6 pCt. ausgeschieden wurden. Um 5 Uhr 45 Minuten standen



4,8415 — 0,7590 g = 4,0825 g der Niere zur Verfügung; bis 6 Uhr 00 Min. kamen 1,92 g hinzu = 6,0025 g, und von diesen wurden 0,9964 g = 16,6 pCt. ausgeschieden usw. Die Voraussetzung für diese Berechnung ist, wie erwähnt, die Annahme, dass der ganze einmal infundierte Zucker, wie auch immer er im Körper verteilt ist, die Ausscheidungsgrösse in irgend einer Weise mitbeeinflusst; ihre Berechtigung ist allerdings nur die grosse Gleichförmigkeit der beobachteten Werte. Man muss sich vorstellen, dass durch den zu Beginn des Versuchs infundierten Zucker die Zuckercapacität des Organismus abgesättigt wird, so dass aller nachfolgender Zucker den Organismus gleichsam überschwemmt. Der Traubenzucker wird dann eine ebenso blut- und körperfremde Substanz wie der Milchzucker. In gleichem Masse, als die Niere Zucker ausführt, strömt er aus den Geweben ins Blut nach, wodurch seine constante Ausscheidung bei der gewählten Versuchsanordnung begreiflich wird.

II.

Die nächste Frage ist die nach dem Verhältnis des Harnzuckers zum Blutzucker. Eine Discussion dieses Problems führt in die meist umstrittenen Gebiete der Nierenphysiologie. Sehen wir von der Arbeit von Ambard et Moreno über die Ausscheidung des Harnstoffes ab, so beziehen sich alle Versuche, aus dem Vergleich der Harn- und Blutconcentration Schlüsse auf den Secretionsmechanismus zu ziehen, nur auf die Salze. Es verlohnt sich an der Hand einiger besonders markanter Arbeiten die Entwicklung unserer Anschauungen über diese Frage zu verfolgen.

Magnus (11) verglich die diuretische Wirksamkeit isotonischer Kochsalz- und Natriumsulfatlösungen. Es ergab sich, dass bei intravenöser Infusion innerhalb vier Stunden 35 pCt. des Kochsalzes und 61 pCt. von Natriumsulfat ausgeschieden werden. Vergleicht man den Gehalt des Blutes an den beiden Salzen mit dem des Harnes, so zeigt sich, dass in den Sulfatversuchen der Kochsalzgehalt des Blutes etwas abnimmt, der Harn aber fast kochsalzfrei wird, während einem viel geringeren Sulfatgehalt des Blutes ein sehr salzreicher Harn entspricht. Magnus schliesst hieraus: „Die Niere functioniert also nicht nur für den Zucker, wie dies Munk gezeigt hat, als Ueberlaufventil, das nur in Tätigkeit tritt, wenn eine bestimmte Concentrationsschwelle im Blute überschritten wird, sondern auch für jedes Salz (zum mindesten für Kochsalz und Natriumsulfat)."

Einen bedeutenden Schritt weiter führen die Arbeiten von Frey. Eine der Grundlagen des Systems der Nierentätigkeit, das Frey in einer grossen Reihe von Untersuchungen entwirft, ist bekanntlich die Annahme, dass das Glomerulusproduct ein Blutfiltrat ist; auf der Höhe einer Diurese — wenn die modificierende Tätigkeit der Tubuli wegfällt — tritt dies rein zur Anschauung. Frey (12) zeigt nun, „dass bei der Diurese durch Coffein . . . . . die Chloride und Bromide sich von unten oder oben her dem Niveau im Serum nähern, dass also bei der Coffeindiurese der Harn serumähnlicher wird". Bei der noch ausgiebigeren Salzdiurese wird diese



Annäherung zur Identität. Bei normaler Harnsecretion modificieren die Tubulusepithelien durch Rückresorption das Glomerulusprodukt und zwar in dem Ausmass, als es dem Harn Δ entspricht. Bei grossem Kochsalzreichtum des Tieres — der die Rückresorption von Kochsalz tunlichst einschränkt — ist der Harn aber auch mit Rücksicht auf seinen Kochsalzgehalt ein bis zum Δ des Harns eingeengtes Serumfiltrat (13). Es besteht also für das Kochsalz eine enge und sehr einfache Relation zwischen Blut- und Harnconcentration. Ganz anders liegen die Verhältnisse für Natriumsulfat: trotz ganz geringer Unterschiede der Gefrierpunkte von Harn und Blut kann der Harn zehnfach concentrierter an Sulfat sein als das Blut. Dieser hohe Salzgehalt kann nur durch eine specifische secretorische Zelltätigkeit bedingt sein. Dasselbe gilt in noch höherem Masse für die specifischen Harnbestandteile Harnstoff und Harnsäure (14).

Zu einem gewissen Abschluss gebracht wurde diese Frage wenigstens für das Kochsalz durch die erwähnten Untersuchungen von Ambard und Weil: Die von ihnen aufgestellte Formel gestattet in jedem Fall, den absoluten Salzgehalt des Harns mit der Serumconcentration in Beziehung zu setzen.

Für den Zucker ist nun bekannt, dass seine Concentration im Blut einen Schwellenwert übersteigen muss, ehe es zur Ausscheidung durch die Niere kommt. Der Zuckergehalt des Kaninchenblutes beträgt 0,08 bis 0,13 pCt. Nach Rose (15) tritt bei fehlender Diurese bei einem Gehalt von 0,25 pCt., bei reichlicher Wasserausfuhr bei 0,16 pCt. Zucker in den Harn über. Ist es aber einmal zur Glykosurie gekommen, so verschwindet nach dem übereinstimmenden Urteil aller Autoren jede Gesetzmässigkeit. Allerdings lässt sich nicht leugnen, dass in den meisten Fällen notwendige experimentelle Cautelen ausser Acht gelassen wurden. Es war daher nötig, die Frage neuerdings zu untersuchen, um so mehr als Ambard ein Gesetz fand, das die Ausscheidung zweier auf so ganz verschiedene Weise ausgeschiedener Körper, wie Harnstoff und Kochsalz, nach einem einheitlichen Gesichtspunkt regelt.

Die geeignetste Glykosurieform für den Kaninchenversuch schien die durch Adrenalin hervorgerufene zu sein. Die Tiere erhielten 1,0 bis 1,5 mg Adrenalin subcutan injiciert. Ungefähr in der dritten Stunde p. inj. begann der Versuch. In die Carotis wurde eine Canüle eingebunden, die Blase entleert und rein gespült. Durch genau 20 Minuten wurde der Harn mittels Katheters gesammelt und am Ende dieser Periode 10—20 ccm Blut entnommen. Da es in diesen Versuchen ja nicht darauf ankam, den hyperglykämischen Effect der injicierten Adrenalindosis zu bestimmen, sondern nur die effective Hyperglykämie, gleichgültig welcher Genese, konnte von den verschiedenen in der letzten Zeit angegebenen Cautelen, Vorbereitung der Tiere, Narkose usw. abgesehen werden. Da es weiters noch nicht entschieden ist, ob Zuckerbestimmungen im Gesamtblut oder im Serum vorzunehmen seien — beides liesse sich rechtfertigen — wurde in einigen Versuchen das Blut, in anderen das Serum (Vers. XXVII, XXVIII, XXIX) analysiert; die Ausgangsflüssigkeit wurde mit colloidalem Eisen enteiweisst, und der Zucker nach Bertrand titriert. Die Resultate sind in Tabelle I zusammengestellt.



Tabelle I.

Versuch Nr.	Harn				Blut	
	Menge in ccm	Ausgeschiedener Zucker in g	Concentration in pCt.	Zucker in g, umgerechnet auf eine Concentration von 9 pCt.*)	Zuckergehalt in pCt.	Schwellenwert (berechnet)
XX	5,5	0,1309	2,50	0,0689	0,246	
XXI	4,0	0,3080	7,70	0,2849	0,305	0,27 (XXI/XXII)
XXII	8,0	0,5720	7,13	0,5091	0,322	0,57 (XXII/XXIII)
XXIII	5,5	0,4372	7,95	0,3321	0,373	1,09 (XXIII/XXIV)
XXIV	5,0	0,4422	8,84	0,4380	0,266	
XXV	2,5	0,1675	6,67	0,1448	0,201	1,23 (XXV/XXVI)
XXVI	3,5	0,2382	6,80	0,2068	0,346	
XXVII	3,5	0,3767	10,76	0,4109	0,402	
XXVIII	4,0	0,3602	9,0	0,3602	0,414	
XXIX	8,3	0,7618	9,17	0,7688	0,418	

*) Anmerkung: Diese Concentration wurde gewählt, weil sie annähernd die Durchschnittsconcentration darstellt und das Quadrat einer ganzen Zahl ist (vgl. Ambard l. c.).

Da für die Zuckerausscheidung eine Secretionsschwelle besteht, so ist — ähnlich wie bei Kochsalz nicht die Blutconcentration, sondern nur der Wert über der Grenzconcentration in die Ambardsche Gleichung einzusetzen. Leider ist diese Grenzconcentration keine genügend constante Grösse, um als Grundlage einer Berechnung eingeführt werden zu können. Es lässt sich aber die Gültigkeit der Ambardschen Gleichung erschliessen, wenn man diesen Schwellenwert aus der Serumconcentration und dem im Harn ausgeschiedenen Zucker berechnet [Snapper (16)]. Ist z. B. die auf eine Durchschnittsconcentration umgerechnete Totalausscheidung in einem Falle = a, in einem zweiten = a_1, und die Blutconcentration entsprechend C und C_1, so ergibt sich

$$\frac{a}{a_1} = \left(\frac{C - D}{C_1 - D}\right)^2$$

Nach dieser Formel wurde nun aus je zwei Versuchen D = Schwellenwert berechnet und die Resultate in Colonne VI obiger Tabelle eingetragen. Nicht nur untereinander, auch mit den Werten Roses verglichen, sind diese Zahlen völlig disparat. Auch die Ambardsche Relation hat also für die Adrenalinhyperglykämie und -glykosurie keine Gültigkeit.

Vergleichen wir nun nach unseren jetzigen Kenntnissen die Zuckerausscheidung mit der der Salze, so kann sie nur mit der Secretion des Natriumsulfates verglichen werden; mit anderen Worten die Vorstellung, dass die Niere als Ueberlaufventil functioniere, ist für die Glykosurie noch immer die angemessenste.

Diese Annahme hat aber auch bestimmte Consequenzen für die diagnostische Wertung der Glykosurie, die gerade in neuerer Zeit ziemlich gering veranschlagt wurde, während der Bestimmung des Blutzuckers eine cardinale Bedeutung eingeräumt wird. Diese Auffassung bietet aber einer kritischen Ueberlegung manchen Anlass zu Einwänden: Wird der Organismus mit Zucker überschwemmt, sei es durch Zufuhr von aussen oder endogen durch Stoffwechselveränderungen, so nehmen die einzelnen

Organe entsprechend ihrer — sicherlich sehr verschiedenen — Capacität Zucker auf. Wie gross nun die Capacität des Blutes gegenüber anderen Organen ist, können wir kaum beurteilen, so dass die Grösse des Blutzuckergehalts nur in sehr beschränktem Masse einen Massstab für die Füllung der Zuckerdepots des Organismus abgibt. Beweise hierfür liefern bereits citierte Versuche Bangs (l. c. S. 75), dass während einer intravenösen Zuckerinfusion der Blutzucker nur anfangs rapid steigt, wenn erst der kleinste Teil des Zuckers eingeflossen ist, während der weiteren Zufuhr aber constant bleibt. Eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels zeigt also nur an, dass erhöhte Ansprüche an die Fassungsfähigkeit des Organismus gestellt werden, sei es absolut durch übermässige Zufuhr, oder relativ durch Herabsetzung der Toleranz einzelner Organe.

Die Ursache für die häufig beobachtete Discrepanz von Blut- und Harnzucker wird allgemein in einer verschiedenen Zuckerdurchlässigkeit der Niere gesucht. Ein Beweis für diese Annahme ist aber nicht im entferntesten erbracht, was um so nötiger wäre, da eine derartig variable Secretion allen unseren Anschauungen über die Nierenfunction widersprechen würde: Wir sind — wie in der Einleitung gezeigt wurde — jetzt mehr denn je geneigt, die Production des normalen Harnes als einen durchaus gesetzmässigen Vorgang aufzufassen, während gerade die Arbeit der kranken Niere durch ihr „unberechenbares, fast bizarres Verhalten" charakterisiert ist (v. Noorden). Zumal in extremen Fällen müsste eine schwere Nierenläsion aus diesem Verhalten gefolgert werden, wenn z. B. bei zwei sonst gesunden Individuen das eine Mal bei einem Blutzuckergehalt von 0,211 pCt. nur 0,1 g Zucker in den Harn übertreten, in dem zweiten Falle 0,271 pCt. Zucker im Blut und 18,6 g im Harn beobachtet werden[1]). Von anatomischen Nierenveränderungen oder der Nierendichtung im Laufe eines langdauernden Diabetes wird hier natürlich abgesehen. Gegen diese Erklärung sprechen aber auch die in dieser Arbeit mitgeteilten Versuche, die direct zeigen, mit welcher grossen Regelmässigkeit auch die Zuckerausscheidung durch die Niere dem Angebot folgt. Es drängt sich vielmehr die Auffassung auf, dass nicht der Zuckerüberschuss im Blut, sondern im ganzen Organismus die Grösse der Glykosurie bestimmt. Die Schwankungen des Blutzuckers sind nur ein **Zeichen** für Veränderungen der Zuckercapacität des Organismus, ihr **Mass** ist die Glykosurie.

III.

Enthält das Blut eine genügende Menge Zucker, so führt dieser zu einer Diurese, und zwar genauer zu einer Glomerulusdiurese; nur eine Glykosurieform, die nach Phloridzin, wird von einer Tubulusdiurese begleitet. Der Mechanismus einer Glomerulusdiurese kann ein zweifacher sein: einmal nach dem Typus der Coffeindiurese durch vorwiegend hämodynamische Einflüsse, andererseits nach Art der Salzwirkung.

Dass cardiovasculäre Factoren bei der Zuckerdiurese keine Rolle spielen, haben Hedon et Arrous (17) und Lamy et Mayer (18) be-

1) Auf die Aehnlichkeit dieser Auffassung mit der Garrodschen Gichttheorie und deren Schicksal sei nur kurz verwiesen.



wiesen; es erübrigt daher noch zu prüfen, wie weit sich die Zuckerdiurese den Salzdiuresen anschliesst. Auch hier wird es nötig sein, den gegenwärtigen Stand dieser Frage kurz zusammenzufassen.

Seit den Untersuchungen v. Limbecks (19) nimmt man bekanntlich an, dass die diuretische Wirkung eines Salzes eine Function seiner wasseranziehenden Kraft darstelle: bei Verwendung äquimoleculärer Lösungen wirkt Natriumsulfat bedeutend diuretischer als Kochsalz. Bald darauf fand aber Münzer (20), dass in äquiprocentischen (etwa 10proc.) Lösungen injiciert, beide Salze annähernd gleichdiuretisch wirken; ja das Chlorid rangiert in den Tabellen sogar an erster Stelle vor dem Sulfat. In seinen beiden Arbeiten über Diurese, die alle in Betracht kommenden Factoren in gleich umfassender Weise ins Calcul zogen, zeigte endlich Magnus (11), dass osmotische Wirkungen bei Salzdiuresen gar keine Rolle spielen, dass hingegen ein Salz umso diuretischer sei, je mehr von ihm im Harne ausgeschieden werde. Bei Infusion isotonischer Lösungen von Kochsalz und Natriumsulfat ist trotz gleich grosser Hydrämie die Sulfatdiurese doppelt so stark als die durch Kochsalz erzeugte, wobei fast doppelt so viel Sulfat als Chlorid ausgeschieden wurde.

Diese auf den ersten Blick so widersprechenden Befunde lassen sich vielleicht doch einigermassen unter einen gemeinsamen Gesichtspunkt zusammenfassen, wenn man nämlich nicht so sehr die absoluten Gewichtsmengen als die Anzahl der eingeführten und ausgeschiedenen Salzmolecüle berücksichtigt: Bei Injection äquimolecularer Lösungen werden gleichviel Molecüle beider Salze zugeführt, aber fast doppelt so viel Sulfatmolecüle ausgeschieden als von Kochsalz. Bei Injection gleicher Gewichtsmengen nach Münzer werden viel weniger Molecüle Natriumsulfat injiciert als Kochsalz; bei Injection von 10 g z. B. ist das Verhältnis $NaCl : Na_2SO_4 = 172 : 70{,}4$. Ausgeschieden werden die Salzmolecüle im Verhältnis 60,2 : 42,9, so dass die Kochsalzwirkung etwas überwiegt. In den Versuchen von Magnus endlich ist das Verhältnis der Salzmolecüle bei der Injection 216 : 137 und bei der Ausscheidung 75,6 : 83,6; es überwiegt die Wirkung des Sulfats.

Für die verschiedenen Zuckerarten liegen nun den Salzversuchen analoge Untersuchungen von Arrous (21) und von Hedon et Arrous (22) vor. Sie injicierten Kaninchen 10 g der verschiedensten Zucker in 25proc. Lösung intravenös und fanden, dass die diuretischen Effecte sich wie die tensions osmotiques und verkehrt wie die Moleculargewichte verhalten; genau wie es v. Limbeck für die Salze angab. Für die beiden in dieser Arbeit untersuchten Zucker ergeben sich folgende Werte:

	Molec. Gew.	Coeff. diurét.	Equivalent endosmotique	Coeff. isotonique
Glykose	180	2,8	5,3	2,6
Lactose	342	2,0	8,5	5,0

Berechnen wir wieder die Anzahl der in der gleichen Gewichtsmenge injicierten Molecüle, so ergibt sich Traubenzucker: Milchzucker = 55,5 : 29,2. Um das Verhältnis der ausgeschiedenen zu bestimmen, bleibt noch die Harnfähigkeit der beiden Zucker zu untersuchen. Da



die Versuche mit Milch- und Traubenzucker, wie sie im Capitel I angeführt sind, nicht mit der gleichen Versuchsanordnung ausgeführt sind, und hinlänglich bekannt ist, wie sehr die Injectionsart den Ausscheidungscoefficienten modificiert, wurden noch einige Versuche angestellt, in denen der Milchzucker continuierlich infundiert wurde. Die Resultate waren ganz gleichartig und es seien hier nur zwei Versuche angeführt, die die extremsten Werte gaben.

Versuch XXX. Kaninchen, 1700 g.

4. 1., 5 Uhr — Min., Beginn der Infusion einer 9,0 proc. Milchzuckerlösung.

5 Uhr 15 Min.	4 ccm Harn	2,7 g	0,2357 g	2,4643 g	8,72 pCt.
5 „ 30 „	9 „ „	2,6 g	0,8536 g	4,2107 g	17,1 „
5 „ 45 „	11 „ „	2,1 g	1,1522 g	5,1585 g	18,2 „
6 „ — „	14 „ „	2,1 g	1,3750 g	5,8835 g	18,8 „
6 „ 15 „	10,5 „ „	—	1,0368 g	—	17,5 „

Versuch XXXI. Kaninchen, 1500 g.

20. 1., 5 Uhr 15 Min., Beginn der Infusion einer 6,1 proc. Milchzuckerlösung.

5 Uhr 30 Min.	2 ccm Harn	1,9 g	—	1,9 g	—
5 „ 45 „	4,2 „ „	1,7 g	0,4098 g	3,1902 g	11,38 pCt.
6 „ — „	5 „ „	1,6 g	0,5005 g	4,2995 g	10,42 „
6 „ 15 „	6,0 „ „	1,4 g	0,6058 g	—	10,63 „

Als Mittelwert aus diesen Versuchen ergibt sich, dass 14,2 pCt. des eingeführten Milchzuckers unter diesen Versuchsbedingungen ausgeschieden werden; der Wert für Traubenzucker ist 11,7 pCt. Der Milchzucker tritt also etwas leichter in den Harn über als Traubenzucker. Berechnet man nun mittels dieser Zahlen wie viel Molecüle von beiden Zuckern im Harn erscheinen, so ist das Verhältnis: Traubenzucker: Milchzucker gleich 6,5 : 4,1. Es zeigen also auch diese Versuche, dass ein Zucker um so diuretischer wirkt, je mehr seiner Molecüle ausgeschieden werden.

IV.

Es bleibt als letzte noch die Frage zu untersuchen, ob zwischen den ausgeschiedenen Zuckermengen und dem mitsecernierten Wasser eine constante Beziehung besteht. Ambard et Papin (23) haben gefunden, dass der Harnstoff und unter gewissen Bedingungen auch das Kochsalz immer in einer constanten Concentration secerniert werden. Diese Concentration ist zugleich eine maximale, da sie zumal für den Harnstoff auf keine Weise gesteigert werden kann. Mit dem überaus bildhaften Ausdruck „soif rénale“ bezeichnen sie diejenige kleinste Wassermenge, die nötig ist, um eine bestimmte Harnstoffmenge in der Grenzconcentration zu eliminieren.

Für den Zucker stösst eine derartige Untersuchung auf grosse Schwierigkeiten, da eine genügend ausgiebige und constante Glykosurie nur durch mehr minder schwere Eingriffe zu erzielen ist.

Für den Kaninchenversuch schien die Adrenalinvergiftung das geeignetste Mittel zu sein. Die Resultate sind aus den ersten drei Colonnen der Tabelle I ersichtlich. Es zeigt sich, dass, abgesehen vom ersten Versuch, in allen anderen die Zuckerconcentration des Harns auf-



fallend constant ist, was um so mehr ins Gewicht fällt, da die Tiere vor den Versuchen uncontroliert ernährt wurden, ihr Wasserbestand daher sicherlich verschieden war und die ausgeschiedenen Zuckermengen von 0,16 g bis 0,76 g schwankten. Die Durchschnittsconcentration beträgt 7,86 pCt.

Nun ist bekannt, dass das Adrenalin auch diuretisch wirkt und dass diese Wirkung von der glykosurischen weitgehend unabhängig ist [Pick und Pineles (24)]. In den vorliegenden Versuchen ist die diuretische Wirkung, wenn überhaupt vorhanden, sehr gering, was mit den geringen Adrenalindosen oder mit den Vorbereitungen zum Versuch, Präparieren der Carotis usw. zusammenhängt, wie dies auch schon andere Autoren beobachtet hatten [Biberfeld (25)]. Man kann also annehmen, dass die Concentration von dem ausgeschiedenen Zucker bestimmt wurde.

Im vorhergehenden Abschnitt wurde dargelegt, dass die Ansicht von Magnus über die Bedeutung der Harnfähigkeit eines Körpers für seine diuretische Wirkung den Erscheinungen der Salz- und Zuckerdiurese am besten gerecht werde; eine Bestätigung hierfür müsste sich auch aus dem Verhalten der Zuckerconcentrationen im Harne erbringen lassen. In den folgenden zwei Tabellen sind die entsprechenden Werte aus den Infusionsversuchen mit Trauben- und Milchzucker zusammengestellt.

Tabelle II. **Versuche mit Traubenzucker.**

Nummer des Versuchs	Harn in Cubikcentimetern	Ausgeschiedener Zucker in Gramm	Zuckerconzentration in Procent
XIV	15,0	0,7590	5,1
	21,5	0,9960	4,6
	28,0	1,0543	3,8
	27,5	1,1265	4,1
XVI	23	0,6664	2,9
	23	0,7588	3,3
	28	0,8828	3,3
	26	0,9269	3,6
XVII	15	0,6187	4,1
	20	0,7205	3,6
	32	0,9916	3,1
	25	0,8919	3,6
	32	1,2210	3,8
	28	1,2078	4,3
XVIII	12,0	0,6365	5,3
	13,0	0,8140	6,3
	13,0	0,7949	6,1
	16,5	0,9780	5,9
XIX	6,0	0,2173	3,6
	13,5	0,4125	3,1
	17,5	0,4263	2,4
	6,5	0,2618	4,0
	2,5	0,1045	4,2

Tabelle III. **Versuche mit Milchzucker.**

Nummer des Versuchs	Harn in Cubikcentimetern	Ausgeschiedener Zucker in Gramm	Zuckerconzentration in Procent
XXX	4,0	0,2357	5,9
	9,0	0,8536	9,5
	11,0	1,1522	10,4
	14,0	1,3750	9,8
	10,5	1,0368	9,9
XXXI	4,2	0,4098	9,8
	5,0	0,5005	10,0
	6,3	0,6058	10,0

Aus Tabelle II ergibt sich, dass die Harnconcentrationen innerhalb der einzelnen Versuche fast constant sind; auch ein Vergleich aller Einzelbeobachtungen gibt sehr nahe beieinanderliegende Werte, obgleich die ausgeschiedenen Zuckerwerte von 0,1—1 g schwanken. Die Durchschnittsconcentration ist 3,82 pCt.

Dasselbe Resultat ergeben die Milchzuckerversuche; der Durchschnittswert beträgt hier 9,41 pCt.

Das constante Verhältnis zwischen ausgeschiedener Substanz und Wasser bestätigt also die erwähnte Annahme. In den Infusionsversuchen wird der Traubenzucker in wesentlich niedrigerer Concentration ausgeschieden als bei der Adrenalinglykosurie; er scheint also ähnlich wie das Kochsalz mehrere maximale Concentrationen zu haben, je nach dem Wasserbestand des Organismus.

Zusammenfassung.

a) Experimentelle Ergebnisse.

1. Bei intravenöser Application, sei es einmalige Injection oder continuierliche Infusion, ist für Trauben- und Milchzucker das Verhältnis der in gleichen Zeiten ausgeschiedenen Mengen zu dem noch im Körper verbliebenen Rest constant.
2. Weder eine Kochsalzdiurese oder Infusion einer $\frac{n}{10}$ Salzsäure, noch Phlorizinvergiftung beeinflussen den Ausscheidungscoefficienten des Milchzuckers wesentlich.
3. Die Ambardsche Beziehung zwischen der im Harn ausgeschiedenen Menge einer Substanz und ihrer Concentration im Blut gilt für den Traubenzucker nicht.
4. Bei gleicher Art der Zufuhr ist der Milchzucker harnfähiger als der Traubenzucker; das Verhältnis ist durchschnittlich 14,2 : 11,7 pCt. Hingegen ist der Traubenzucker diuretischer als der Milchzucker; das Verhältnis der Harnconcentrationen ist 3,82 : 9,41 pCt.
5. Bei nicht gesteigerter Diurese war für die Adrenalinglykosurie das Verhältnis von ausgeschiedenem Zucker und Wasser in 10 Versuchen constant.
6. Bei intravenöser Infusion einer Trauben- bzw. Milchzuckerlösung ist das Verhältnis von Zucker und Wasser im Harn constant; für Traubenzucker ist es wesentlich niedriger als in den Adrenalinversuchen.

b) Theoretische Schlussfolgerungen.

1. Wird Zucker intravenös zugeführt, so beeinflusst der ganze in die Gewebe übergetretene Zucker, unabhängig von der Zuckerconcentration des Blutes, die Zuckerausscheidung durch die Niere: die Grösse der Glykosurie scheint ein verlässlicherer Indicator für die Grösse eines Zuckerüberschusses im Organismus zu sein, als die Concentration im Blut.
2. Die diuretische Wirkung der Salze und Zucker (wenigstens für Kochsalz, Natriumsulfat, Trauben- und Milchzucker) ist eine Function der Anzahl der im Harn ausgeschiedenen Molecüle.



Literatur.

1. L. Michaelis, Der Gang der Ausscheidung körperfremder Substanzen. I. Entwicklung einer Theorie. Biochem. Zeitschr. 1907. Bd. 4. S. 542.
2. Michaelis und Maass, Der Gang der Ausscheidung körperfremder Substanzen. II. Die Ausscheidungskurve der Borsäure. Ebenda. Bd. 5. S. 51.
3. O. Turner, Electrical Conductivity of the blood and urine in Health and Disease and as a test of the Functional Efficiency of the Kidney. The Lancet. 1907. p. 229.
4. A. v. Korányi, Physiologische und klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck tierischer Flüssigkeiten. I. Teil. Zeitschr. f. klin. Medicin. 1897. Bd. 33. S. 1.
5. Grünbaum, The haemorenal Index. The Lancet. 1912. p. 1339.
6. L. Ambard et M. Moreno, Mesure de l'activité rénale par l'étude comparée de l'urée dans le sang et de l'urée dans l'urine. Semaine médicale. 1911. p. 181.
7. L. Ambard et A. Weil, La sécrétion rénale des chlorures. La semaine médicale. 1912. p. 217.
8. Fr. Blumenthal, Zur Lehre von der Assimilationsgrenze der Zuckerarten. Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. 1905. Bd. 6. S. 329.
9. L. v. Brasol, Wie entledigt sich das Blut von einem Ueberschuss an Traubenzucker? Archiv f. Anat. u. Physiol. 1884. S. 211.
10. L. Bang, Der Blutzucker. Wiesbaden 1913. Bergmann.
11. R. Magnus, Ueber Diurese. II. Vergleich der diuretischen Wirksamkeit isotonischer Salzlösungen. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1900. Bd. 44. S. 396.
12. E. Frey, Die Ursache der Bromretention. Ein Vergleich der Brom- und Chlorausscheidung durch die Nieren. Diese Zeitschrift. 1900. Bd. 8.
13. E. Frey, Die Rückresorption von Wasser in den Harnkanälchen, der Gesamtconcentration entsprechend. Pflügers Arch. f. d. ges. Phys. 1911. Bd. 129. S. 456.
14. Derselbe, Jodid, Nitrat, Sulfat, Phosphat werden durch Secretion in den Harnkanälchen ausgeschieden. Ebenda. S. 512.
15. K. Rose, Der Blutzuckergehalt des Kaninchens, seine Erhöhung durch Aderlass, durch die Eröffnung der Bauchhöhle und durch die Nierenausschaltung und sein Verhalten im Diuretindiabetes. Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 50. S. 15.
16. Snapper, Ueber den Zusammenhang zwischen Function der Nieren und Chlorretention bei fieberhaften Krankheiten. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. 1913. Bd. 111. S. 429.
17. E. Hedon et J. Arrous, Sur les effets cardio-vasculaires des injections intraveineuses de sucres. Comptes rend. Soc. de biol. 1899. p. 642.
18. H. Lamy et A. Mayer, Etude sur le mécanisme de l'action diurétique de sucres. I. Conditions mécaniques circulatoires de cette diurèse. Journal de Phys. et de Path. générale. 1904. Tome VI. p. 1067.
19. v. Limbeck, Zur Lehre von der Wirkung der Salze. Ueber die diuretische Wirkung der Salze. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1889. Bd. 25. S. 69.
20. E. Münzer, Zur Lehre von der Wirkung der Salze. Ebenda. 1898. Bd. 41. S. 74.
21. J. Arrous, Etude comparative de l'action diurétique des sucres. Coefficient diurétique. Comptes rend. Soc. de biol. 1899. p. 879.
22. E. Hedon et J. Arrous, Des relations existent entre les actions diurétiques et les propriétés osmotiques des sucres. Ibidem. p. 884.
23. Ambard et Papin, Etude sur les concentrations urinaires. Arch. internat. de Physiol. 1909. Tome VIII. p. 437.
24. E. P. Pick und Pineles, Ueber die Beziehung der Schilddrüse zur physiologischen Wirkung des Adrenalins. Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 12. S. 473.
25. J. Biberfeld, Beiträge zur Lehre von der Diurese. XIII. Ueber die Wirkung des Suprarenins auf die Harnsecretion. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. 1907. Bd. 119. S. 341.



XVI.

Aus dem Prager Handelsspital.

Ein Fall von Morbus Addisonii mit besonderer Berücksichtigung der hämodynamischen Verhältnisse nebst Bemerkungen zur Lehre von der Acidose.[1]

Von

E. Münzer.

Am 1. Juni 1913 kam in die Ambulanz des Handelsspitals der 34 Jahre alte Herr H. mit der Angabe, dass er vor 4 Wochen an Halsentzündung erkrankt sei und 1 Woche später die Füsse, das Gesicht und die Augenlider geschwollen wären. Der Appetit sei seit 1 Woche etwas geringer. Er leide seit 9 Jahren an einer dunklen Verfärbung der Haut, bezüglich welcher die Aerzte die Diagnose auf Morbus Addisonii gestellt hätten; doch hätte er sich nie schwach gefühlt, sondern sogar zeitweise Sport (Radfahren) betrieben, was ihm jedoch seitens des Arztes verboten wurde. Ausserdem hätten die Aerzte bei ihm Blutarmut festgestellt, wogegen er Guberquelle und Franzensbader Stahlquelle benutzte. Vor 5 Jahren hätte er eine Gonorrhoe durchgemacht, die aber ausgeheilt wäre. Er wäre nie syphilitisch inficiert gewesen, rauche und trinke sehr wenig. Der Vater sei nach einer Lymphdrüsenoperation, die Mutter an einem Nierenleiden gestorben.

Die Untersuchung des grossen und kräftigen Mannes ergab typische Bronzeverfärbung der Haut, besonders im Gesicht, Handrücken und am Bauch, die Schleimhaut des Mundes, der Zunge und der Lippen war mit fleckigem Pigment übersät; Lippen etwas cyanotisch; am Nasenrücken und der Unterlippe pigmentierte Narben nach Traumen. Am rechten Unterschenkel über der Tibialkante eine etwa 20 cm lange, 5 cm breite pigmentierte und verdickte, stellenweise schilfernde Hautpartie mit Verdeutlichung des Reliefs. Nach Ansicht des Prof. Dr. Waelsch handelte es sich um einen Lichen simplex chronicus Widal. Conjunctiven blass, Pupillen mittelweit, Pupillenreaction normal. Brustkorb gut gewölbt; Atmung abdominal. Percussion und Auscultation der Brustorgane ergeben normalen Befund. Herztöne begrenzt; zweiter Ton an der Aorta accentuiert. Blutdruck 100/80 mm Hg; die Wurfarbeit der Pulswelle klein. Der Radialpuls frequent, 100 Schläge in der Minute — beiderseits klein, rhythmisch, weich, gut gefüllt. Unterleibsbefund ohne Besonderheiten. Im Harn viel Eiweiss, kein Zucker, kein Urobilinogen, deutlich Blutfarbstoff, mikroskopisch reichlich rote Blutzellen und einzelne Cylinder. Harnmenge 840 ccm. Therapie: Bettruhe, Milchdiät.

2. 6. Puls klein, weich, sehr frequent, 124; zweiter Ton am Herzen etwas accentuiert; im Harn 1,7 pM. Eiweiss (Esbach).

Blutuntersuchung: 6,2 Millionen rote Blutzellen, 10500 Leukocyten, 82 pCt. Hämoglobin (Autenrieth); die Differentialzählung ergab 47,6 pCt. neutrophile polynucleäre; 7,2 pCt. eosinophile polynucleäre; 9,6 pCt. Uebergangsformen; 35,4 pCt. Lymphocyten[2]).

1) Nach einem in der Wissenschaftlichen Gesellschaft Deutscher Aerzte in Böhmen am 6. Februar 1914 gehaltenen Vortrage.

2) Münzer, Blutdruck und Blutbild. Med. Klinik. 1913. Nr. 49 u. 50.



3. 6. Pirquetsche Hautreaction negativ. Harnmenge 1220 ccm.

4. 6. Harnmenge 1620 ccm.

5. 6. Die Harnentleerung seit gestern sehr reichlich, vom 4. zum 5. 1780 ccm; Harn noch immer blutig gefärbt. Pulsfrequenz andauernd 110—120 Schläge in der Minute.

6. 6. Puls etwas ruhiger, 92 Schläge; Harnmenge 1820 ccm. Der Harn etwas lichter.

7. 6. Pulsfrequenz 92—96, Harnmenge 1800—1018 ccm. Körpergewicht $69^1/_2$ kg. Im Harn 0,8 pM. Eiweiss.

9. 6. Harn zum ersten Male vollkommen klar, enthält aber noch immer 0,9 pM. Eiweiss.

10. 6. Wassermannsche Reaction (Dungern) negativ. Tägliche Harnmenge andauernd hoch, bewegt sich zwischen 1800—2000 ccm. Im Harn ist immer etwas Eiweiss enthalten. Der Blutdruck ist gering, $\frac{100-105}{80}$.

22. 6. Fühlt sich wohl. Zunge feucht. Puls 92; weich, klein; Herztöne begrenzt, zweiter Ton etwas accentuiert.

25. 6. Im Harn 0,5 pM. Eiweiss.

5. 7. Im Harn 0,4 pM. Eiweiss; fühlt sich vollkommen wohl, verlässt zeitweise das Bett.

14. 7. Erster Ausgang in den Garten; fühlt sich andauernd wohl. Im Harn 0,5 pM. Eiweiss. Benzidinprobe im Harn positiv.

21. 7. Körpergewicht $70^1/_2$ kg. Im Harn 0,2 pM. Eiweiss. Im Sediment noch immer einzelne Blutkörperchen und Leukocyten, einzelne hyaline, granulierte und Blutkörperchencylinder.

Der Kranke ging nun mit unserm Einverständnis nach Franzensbad und kam am 6. 9. wieder in die Ambulanz mit der Angabe, sich nun wesentlich kräftiger und arbeitsfähig zu fühlen. Blutdruck $\frac{100-105}{80}$; Wurfarbeit klein; Pulsfrequenz 116; Eiweiss im Harn nur in Spuren nachweisbar.

14. 9. 5 kg Gewichtszunahme; im Harn deutlich Eiweiss; Blutdruck $\frac{105-110}{70}$. Körpergewicht 74 kg.

5. 10. Weniger Appetit als bisher.

Mitte Oktober kam Herr H. neuerdings ins Krankenhaus mit der Angabe, an Appetitlosigkeit und starker Müdigkeit sowie Arbeitsunfähigkeit zu leiden.

Am 16. 10. wurde eine Analyse der Atmung am Respirationsapparate von Zuntz-Geppert vorgenommen; gleichzeitig die Spannung der Gase des Blutes im rechten Herzen nach der Pleschschen Methode festgestellt[1]). Die Resultate dieser Untersuchungen werde ich später besprechen und will nur hervorheben, dass der Hämoglobingehalt des Blutes nach Plesch 75 pCt. betrug; Differentialzählung der Leukocyten ergab 47,4 pCt. Lymphocyten, 50 pCt. neutrophile polynucleäre Zellen.

Am 21. 10. nahmen wir den Patienten wegen der zunehmenden Beschwerden neuerdings ins Krankenhaus auf. Er sah schlecht aus, zeigte eine starke Cyanose der Lippen, eine Pulsfrequenz von 104 Schlägen in der Minute, einen Blutdruck von $\frac{85-90}{70}$ und einen ausserordentlich kleinen und weichen Puls. Die Herztöne waren begrenzt, der zweite Ton etwas klingend. Der Unterleib ohne pathologischen Befund; im Harn kein Eiweiss.

1) Plesch, Hämodynamische Studien. Berlin 1909. A. Hirschwald.



Die Therapie bestand neben Bettruhe in täglich zweimaliger Adrenalindarreichung in der Form eines Klystiers, daneben subcutane Injection von Kakodylat à 0,05.

22. 10. Blutdruck 90/70. Im Harn kein Eiweiss.

Am 24. 10. um 1 Uhr früh ein Schwächeanfall. Patient hatte das Gefühl, als ob ihm die Glieder abgestorben wären und konnte dieselben nicht bewegen.

25. 10. Status unverändert. Die Atmung ist vollkommen vesiculär, die Herztöne begrenzt, der zweite Ton etwas accentuiert. Puls 88—92, ausserordentlich klein und weich. Milz nicht zu tasten.

26. 10. Wiederholtes Erbrechen. Puls ausserordentlich klein und weich. Der übrige Befund unverändert.

27. 10. In der Nacht starke Atemnot, ebenso heute früh. Gestern Nachmittag und heute früh Nasenbluten. Der Puls unverändert, sehr klein, weich; 88—92 Schläge in der Minute; die Atmung auffallend langsam, 12 Atemzüge in der Minute, zum Teil sehr tief, nicht ganz gleichmässig. Im Harn kein Zucker. Therapie: Zweimal täglich subcutane Injection von Suprarenin.

28. 10. Die heutige Nacht etwas besser verbracht. Objectiver Zustand unverändert. Im Harn vom 27.—28. kein Zucker.

29. 10. Von gestern auf heute wieder Schwächeanfall und Erbrechen. Suprarenin-Injectionen ausgesetzt, da dieselben nicht gut vertragen werden.

30. 10. Hämoglobin nach Sahli 78—80; die Zahl der roten Blutzellen 4,3 Millionen, Zahl der weissen 8000. Im Harn vom 29.—30. kein Zucker.

Die Schwäche nimmt in den folgenden Tagen zu, der Kranke erbricht von Zeit zu Zeit, hat zeitweise starke Atemnot, ist unruhig, so dass ihm mitunter Morphiuminjectionen gemacht werden müssen.

Am 1. 11. um 10 Uhr abends wieder ausserordentlich unruhig, sehr dyspnoisch, jeder fünfte Atemzug sehr tief, viel Gähnen. Auf Morphiuminjection Schlaf. Früh dann Unvermögen, den Harn zu entleeren.

Nun ist einige Tage wieder etwas besseres Befinden vorhanden, der Puls bewegt sich neuerdings zwischen 85—100, der zweite Ton ist immer etwas accentuiert, hier und da wird etwas erbrochen. Bekommt tagsüber innerlich Digalentropfen, und zwar zweimal täglich 15 Tropfen.

4. 11. Die Nacht vom 3. zum 4. relativ gut; etwas Schleim erbrochen; Puls 96. Zweiter Herzton deutlich accentuiert. Nachmittag neuerdings erbrochen. Therapie: Zweimal Digalen à 15 Tropfen, zweimal Suprarenin innerlich.

5. 11. Schlechte Nacht, Durchfall, atmet schwer, Kältegefühl, Gähnen. Pulsfrequenz 112; Puls sehr klein und weich.

Am 6. 11. tritt um 1 Uhr morgens unter zunehmender Schwäche und kaum tastbarem Puls der Tod ein.

Die Autopsie, die im pathologisch-anatomischen Institut (Prof. Dr. Ghon) ausgeführt wurde, zeigte ein dem klinischen Befunde vollkommen entsprechendes Ergebnis. Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: Kleinheit der Nebennieren, Pigmentierung der Haut, der Schleimhaut der Lippen und der Zunge. Status lymphaticus. Atrophie der Leber und des Pankreas. Kleiner verkalkter Herd in einem unteren tracheobronchialen Lymphknoten rechts; partielle adhäsive Pleuritis beiderseits und interlobuläre rechts; offenes Foramen ovale. Andeutung embryonaler Lappung der Nieren. Abgestossene Appendix epiploica in der Bauchhöhle. Adenome der Schilddrüsen. (Morbus Addisonii.)

Ich will aus dem Sektionsprotokoll nur noch erwähnen, dass die Nieren vollkommen normal befunden wurden. Bezüglich des Herzens heisst es: „Im Herzbeutel wenig klares Serum. Das Herz entsprechend gross, etwas breiter, glatt, mässig fettbewachsen. Der linke Ventrikel sehr weit, seine Wand 1,7 cm dick. Der Muskel

braun, von mittlerer Consistenz. Die Klappen der linken Hälfte zart. Die Aorta oberhalb der Klappen 7,5 cm, am Isthmus 4,8. Die Innenfläche derselben allenthalben glatt. Der rechte Vorhof mittelweit, der Ventrikel vielleicht etwas weiter. Der Muskel so wie links; die Klappen zart. Pulmonalis 9 cm am Abgang. Das Foramen ovale für eine dicke Sonde durchgängig."

Bezüglich der Nebennieren lautet es im Protokoll: „Die rechte Nebenniere von kappenförmiger Gestalt, 6 : 3,7; auffallend dünn, dunkelgraubraun mit höckeriger Oberfläche. Die Höcker treten namentlich am unteren und lateralen Teile deutlich hervor, sind verschieden gross, die grössten linsengross, und stehen entweder dicht beisammen oder zeigen zwischen sich eingesunkene hellere Partien, in welchen die Nebenniere fast papierdünn erscheint. Linke Nebenniere 5,7 cm lang, bis 2 cm breit; im allgemeinen schmal; der laterale obere Pol spitz, der mediale wie abgeschnitten. Auch diese Nebenniere auffallend dünn und höckerig. Die Höcker jedoch kleiner und weniger hervortretend."

Epikrise.

Ueberblicken wir die vorliegende Krankengeschichte, so ist es wohl nicht zweifelhaft, dass wir es mit einem typischen Fall von Morb. Addisonii zu tun haben. Interessant ist der vorliegende Fall, weil Tuberculose nicht vorlag; sie wurde nach dem Ausfall der Untersuchung der Lunge einerseits, dem negativen Ausfall der Pirquetschen Probe andererseits ausgeschlossen und die pathologisch-anatomische Untersuchung rechtfertigte diesen Schluss. Es fand sich keine Tuberculose und handelte es sich um einen einfachen Schwund des Nebennierengewebes.

Eine ähnliche Beobachtung wurde vor einiger Zeit von Löwy[1]) aus der Klinik v. Jaksch mitgeteilt. Auch darin stimmen beide Fälle überein, dass gleichzeitig St. lymphaticus vorhanden war. Es erkrankt eben meist nicht eine der endokrinen Drüsen ganz allein, sondern die Erkrankung der einen zieht immer wieder Erkrankung einer Reihe anderer mit sich[2]). Speciell für Morb. Addisonii hat Hedinger[3]) den häufigen Zusammenhang mit St. lymphaticus nachgewiesen. An der Hand kritischer Sichtung meiner Beobachtungen konnte ich diese Angaben nur bestätigen (Seite 281 l. c.).

Vom klinischen Standpunkt ist interessant, dass der Kranke bis auf die Verfärbung der Haut, den niedrigen Blutdruck und die leichte Blutarmut jahrelang keine anderen Symptome darbot und sich relativ wohl fühlte, so dass sich erst wenige Tage vor dem Ende die schweren typischen Erscheinungen des Morb. Addisonii, die ausserordentliche Adynamie und die Magendarmerscheinungen zeigten.

Vielleicht darf ich darauf hinweisen, dass auch unter den von mir[4]) schon früher mitgeteilten Beobachtungen von Morb. Addisonii einzelne

1) J. Löwy, Zur Kenntnis des Morbus Addisonii. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913. Bd. 110. S. 373.

2) Ueber die grosse einschlägige Literatur orientiert Biedl, Innere Secretion. 2. Aufl. 1913. Urban u. Schwarzenberg. Siehe dort insbesondere die Arbeiten von Paltauf u. Wiesel.

3) E. Hedinger, Ueber Beziehungen zwischen Status lymphaticus und Morbus Addisonii. Frkf. Zeitschr. f. Path. 1907. S. 527.

4) Münzer, Klinische Beobachtungen zur Lehre von den Erkrankungen der Nebennieren bzw. des chromaffinen Systems. Med. Klinik. 1910. Nr. 24.



Kranke sich von Schwächezuständen erholten und dann ebenfalls bis wenige Wochen vor dem letzten Schwächeanfall mobil waren.

Hervorzuheben wäre ferner, dass der Kranke eine acute Nierenentzündung ohne besondere Beschwerden überstand, dass der zweite Aortenton sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Aufnahme eher verstärkt erschien und endlich die vollkommene Fruchtlosigkeit der Adrenalin-Therapie. Dieses wurde zuerst per Klysma verabfolgt, dann subcutan eingespritzt, schliesslich innerlich gegeben. Es zeigte ebenso wie in meinen früheren Beobachtungen keinerlei Einwirkung auf das Befinden des Kranken, ja im Gegenteil, Herr H. fühlte sich insbesondere nach den Klystieren und nach den Injectionen immer aufgeregter und schlechter.

Schliesslich darf wohl erwähnt werden, dass der Harn des Herrn H. auch an jenen Tagen, wo er Adrenalin-Injectionen bekam, keinen Zucker enthielt und zwar wurde der Harn vom 26.—27., vom 27.—28. und vom 29. zum 30. 10. 1913 gesammelt und in einem Teile der Gesamtmenge die Zuckerprobe gemacht.

Und nun sei es noch gestattet, zwei Fragen zu erörtern, deren Lösung durch die Gasanalyse gegeben ist und deren Ergebnis allgemeineres Interesse beanspruchen darf: Die hämodynamischen Verhältnisse, insbesondere das Schlagvolumen und die Frage der allgemeinen Acidosis.

Eines der wichtigsten Probleme der Herzphysiologie und Pathologie ist die Bestimmung der Herzarbeit. Die Arbeit einer Systole des linken Ventrikels, auf die es im wesentlichen ankommt, setzt sich, wie bekannt sein dürfte, aus zwei Summanden zusammen: Der Hubarbeit und der Strömungsarbeit. Da die Grösse der letzteren nur 1—2 pCt. der Hubarbeit beträgt, können wir unter Vernachlässigung dieser die Grösse der Herzarbeit Ha gleich setzen p mal R, d. h. sie ist bestimmt durch das Product von Schlagvolumen p und Blutdruck R.

Das Problem der Blutdruckbestimmung können wir im Wesentlichen als gelöst betrachten; die Werte, die man bei den Messungen erhält, reichen trotz der Fehlerquellen zu vergleichenden Bestimmungen vollkommen aus.

Die Bestimmung des Schlagvolumens beim Menschen ist erst in den letzten Jahren geglückt. Wohl hat eine Reihe von Autoren (Sahli, Christen, ich selbst) auf indirecte Weise sich Einblick in die Herzarbeit und das Schlagvolumen zu verschaffen getrachtet durch die Bestimmung der Arbeit der Pulswelle an irgend einer Stelle des Gefässsystems, aber selbst diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen.

Löwy und v. Schrötter[1]) waren die ersten, die in geistvoller Weise das Problem der Bestimmung des Schlagvolumens beim Menschen lösten. Durch Bestimmung des Sauerstoffgehaltes des arteriellen und venösen Blutes einerseits und durch Bestimmung des bei der Respiration im Körper verbrauchten Sauerstoffes andererseits berechneten sie nach

1) A. Löwy und v. Schrötter, Untersuchungen über die Blutcirculation beim Menschen. Verlag von A. Hirschwald. Berlin 1905.



einfacher Proportion die Grösse des Schlagvolumens der linken Kammer des menschlichen Herzens auf etwa 55 ccm.

Zur Bestimmung der Gase des venösen Blutes mussten sie, sei es durch eine Tracheotomiewunde hindurch bei so Operierten, oder vom Munde aus durch Bronchoskopie, einen Tamponkatheter einführen, irgend einen Bezirk der Lunge von der Respiration ausschliessen und aus dem abgeschlossenen Bezirke die Luft nach einiger Zeit heraussaugen. Die Analyse dieser Luft gibt unter Zugrundelegung der Dissociationscurve die Spannung der Gase im venösen Blute bzw. die alveolären Spannungen der Kohlensäure und des Sauerstoffes in dem mit dem venösen Blute im Spannungsgleichgewichte stehenden Lungenabschnitte.

Es ist das Verdienst von Plesch (l. c.), die Schwierigkeiten der Methodik der beiden ebengenannten Autoren bezüglich der Bestimmung der Gasspannungen im Blute des rechten Herzens in ebenso einfacher als sinnreicher Weise überwunden zu haben, so dass wir heute das Schlagvolumen des menschlichen Herzens relativ leicht bestimmen können.

Die Spannung der Gase im arteriellen Blute berechnen die genannten Autoren, auch Plesch, aus dem Ergebnis der Analyse der Respirationsgase.

Zur Bestimmung der Gasspannungen im venösen Blute bedient sich Plesch eines Gummisackes, in den der Kranke bzw. Untersuchte durch eine kurze Zeit, die natürlich nicht so lange dauern darf wie die Zeit eines Kreislaufes, hineinatmet.

Indem ich betreffs der näheren Details auf die Pleschsche Arbeit selbst verweise, zeige ich Ihnen hier nur seine sogenannte Doppelsackeinrichtung, durch die man in die Lage kommt, ziemlich rasch sichere Resultate zu gewinnen.

Der Untersuchte macht ein bis zwei Atmungen in den grossen 10 Liter umfassenden Sack, während man bei der dritten Atmung die Einatmung wohl aus dem grossen Sack vor sich gehen lässt, die Ausatmung dagegen schon in den kleinen Sack hinüberleitet und nun noch fünf Atemzüge in den kleinen Ballon machen lässt. Diese Luft des kleinen Ballons wird nun analysiert und gibt uns ein Spiegelbild der Spannungen der Kohlensäure und des Sauerstoffes im venösen Blute. Will man ganz sicher gehen, so wiederholt man den Versuch zwei bis dreimal bei immer neuer Füllung des grossen Sackes mit Stickstoff.

Hat man also auf diese Weise den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes und den Sauerstoffgehalt des venösen Blutes gefunden, so gibt die Differenz der beiden gefundenen Werte an, wie viel Sauerstoff (a) aus 100 g Blut an die Gewebe verloren geht. Da man andererseits aus der genauen Analyse der Respiration weiss, wie viel Sauerstoff (n) in einer Minute von den Geweben zurückbehalten wurde, so hat man folgende Proportion: Aus 100 g Blut gehen a pCt. Sauerstoff verloren, x Blut ist notwendig, um n Sauerstoff geliefert zu haben, daher

100 g Blut . . . . a
x . . . . n

$$x : 100 = n : a$$

$$x = \frac{100 \times n}{a}$$

Die von mir am 16. 10. 1913 durchgeführten Bestimmungen ergaben: Hämoglobingehalt 75 pCt. nach Plesch; die Analyse der Atmungsgase ergab:

in Rohr a . . . 2,63 pCt. CO_2 und 16,64 pCt. Sauerstoff
in Rohr b . . . 2,55 pCt. CO_2 und 16,38 pCt. Sauerstoff

also im Mittel 2,59 pCt. Kohlensäure und 16,51 pCt. Sauerstoff.

Herr H. hatte ein Minutenatemvolumen von 8,985 Liter; Thermobarometercorrectur {110,27 ccm Anfang / 110,66 ccm Ende} 110,46 ccm Mittel (d. h. 110,46 ccm waren gleich 100 ccm bei 0° und 760 mm), daher das reducierte Minutenvolumen 8,1341 Liter und das reducierte Atemvolumen (bei 17 Atemzügen in der Minute) 0,4784 Liter oder **478,4** ccm.

O_2-Verbrauch 21,39 minus 16,51 = 4,88 pCt., also in der Minute verbraucht 0,39694 Liter.

Kohlensäureerzeugung 2,59 pCt., also in der Minute erzeugt 0,2106 Liter. Respiratorischer Quotient = 0,53.

Dieser respiratorische Quotient ist abnorm niedrig. Es wird weiterer Untersuchungen bedürfen, um festzustellen, ob er im Wesen der Krankheit oder in anderen Verhältnissen begründet war.

Alveoläre Spannungen.

8,1341 Liter Minutenvolumen; 478,4 ccm Atemvolumen; O_2 ausgeschieden: 478,4 mal $\frac{16,51}{100}$ = 78,99 ccm, davon 140 ccm mal 20,93 ab für den schädlichen Raum = 29,40. 78,99 minus 29,40 bleibt 49,59 ccm Sauerstoff in 338,4 ccm (478,4 ccm minus 140 = 338,4).

Es waren also in 338,4 ccm 49,59 ccm Sauerstoff enthalten, das ist 14,65 pCt.; das entspricht einer Spannung von **104,16** mm Hg. (760 minus 41 = 711 mm.) $x = \frac{711 \text{ mal } 14,65}{100}$.

Kohlensäure-Spannung.

478,4 mal $\frac{2,59}{100}$ = 12,39 ccm in 338,4 ccm, d. h. 3,66 pCt. Kohlensäure in den Alveolen = 26,02 mm Hg-Spannung.

Die Sauerstoffcapacität des Blutes = 75 mal 0,2 = 15 Volumprocent (nach der Bestimmung mit dem Pleschschen Kolbenkeilapparate). Da das arterielle Blut bei den gegebenen Spannungsverhältnissen zu 98 pCt. mit Sauerstoff gesättigt war, waren im arteriellen Blute 14,7 Volumprocent Sauerstoff.

Sackluft.

	CO_2	O_2
erster Versuch	1,63 pCt.	1,4 pCt.
zweiter Versuch	2,4 pCt.	6,3 pCt.
dritter Versuch	2,92 pCt.[1]	5,5 pCt.

Nehmen wir die beim dritten Versuche gefundenen Zahlen als die richtigen an, dann hätte die Kohlensäure im venösen Blute eine Spannung von 20,52 mm Hg, der Sauerstoff eine solche von 38,66 mm Hg, d. h., das venöse Blut war unter diesen Verhältnissen zu nur 75 pCt. mit Sauerstoff gesättigt.

1) Der hier gewonnene Wert von 2,92 pCt. CO_2 = 20,52 mm Hg Spannung ist auffallend niedrig, da der aus der Analyse der Respirationsluft für die alveoläre CO_2-Spannung erhaltene Wert höher liegt und 3,66 pCt. bzw. 26,02 mm Hg Spannung beträgt. Doch finden wir gleichsinnige Verhältnisse in einem Falle bei Löwy und v. Schrötter (Nr. 2) und in zwei Fällen bei Plesch (Tabelle II, Versuch Nr. 34 und 40).



75 pCt. von 15 pCt. Sauerstoffcapacität ergibt **11,25** Volumprocent Sauerstoffgehalt im venösen Blute.

In 100 ccm arteriellen Blutes waren	14,70	Volumina Sauerstoff
In 100 ccm venösen Blutes waren	11,25	„ „

Verlust an O_2 in 100 ccm Blut = 3,45 ccm.

Aus 100 ccm Blut gehen verloren 3,45 ccm Sauerstoff.

x ccm Blut liefern 396,94 ccm O_2 (= das in einer Minute von den Geweben zurückbehaltene O_2-Quantum).

x : 100 = 396,94 : 3,45.

x = 11505 ccm, d. h. dieses Herz förderte in einer Minute **11,505** Liter Blut. Setzen wir die Pulsfrequenz = 90 (sie schwankte bei der Untersuchung zwischen 86—96), so betrug das Schlagvolumen bei jedem Schlag etwa **127,7** ccm.

Das Resultat der Bestimmung des Schlagvolumens lautet also: Das Schlagvolumen des Herzens war im vorliegenden Falle gegen die Norm stark vergrössert.

Wir Aerzte sind gewohnt, bei kleinem, weichem Pulse auf ein kleines Schlagvolumen zu schliessen, insbesondere haben wir wohl alle bei Morb. Addisonii kleine Schlagvolumina angenommen. Ich selbst war der Ansicht gewesen, dass die Ausschläge des Schreibhebels an meinem Apparate — da die Pulswelle ihre Arbeit gegen vergleichsweise gleiche Volumina leistet — Pulsarbeitswerte darstellen im Sinne der Energometrie Sahlis und Christens. Nun sehen wir, dass man aus der Grösse der Ausschläge des Schreibhebels nicht ohne weiteres auf die Schlagvolumina rückschliessen kann, weil der Tonus der Gefässe für die Grösse des Ausschlages von ausserordentlicher Bedeutung ist. Ist der Tonus des Gefässes sehr niedrig, das Gefässrohr schlaff, dann wird ein selbst grosses Schlagvolumen eine kleine Pulswelle hervorrufen. In ein schlaffes Rohr müssen wir eben eine grosse Flüssigkeitsmenge hineinpumpen, um eine auch nur nennenswerte Dehnung des Rohres i. e. Pulswelle zu erzeugen und umgekehrt, ist ein Gefäss schlaff, dann wird eine selbst kleine Pulswelle einem grossen Schlagvolumen entsprechen.

Vielleicht dürfen wir mit aller Vorsicht die hier gewonnene Erkenntnis weiter verwerten und uns fragen, ob nicht das Herz bei schlaffen Gefässen zur Erzielung entsprechender Circulation stets zunächst mit grossem Schlagvolumen arbeitet und arbeiten muss! Es wäre das insofern interessant, als ja im Tierexperimente bei experimentell erhöhtem Widerstand (erhöhtem Blutdrucke) das Schlagvolumen des Herzens tatsächlich häufig verkleinert erscheint. Bezüglich des Verhaltens des menschlichen Herzens bei erhöhtem Blutdrucke bin ich selbst gegenwärtig mit den einschlägigen Untersuchungen beschäftigt. Jedenfalls konnte ich an der Hand einer Prüfung der Mitteilungen von Plesch von diesem Gesichtspunkte aus darauf hinweisen[1]), dass auch das menschliche Herz bei erhöhtem Gefässtonus manchmal mit ausgesprochen kleinem Schlagvolumen arbeitet.

Sollten sich diese Ueberlegungen als richtig erweisen, dann hätten wir vielleicht ein allgemeiner zu fassendes Gesetz vor uns, dahin lautend:

1) Münzer, Die Erkrankungen des Herzgefässsystems im Lichte moderner Untersuchungsmethoden. Centralbl. f. Herzkrankh. 1913. 5. Jahrg. S. 500 u. 501.



Das menschliche Herz arbeitet bei Erschlaffung der Gefässe mit vergrössertem, bei vasculärer Hypertonie mit verkleinertem Schlagvolumen und trachtet auf diese Weise zunächst seine Arbeit zu regeln.

Auf Grund der durchgeführten Untersuchungen, die ich nachstehend kurz zusammenfasse, lassen sich einige weitere die Hämodynamik im vorliegenden Falle betreffende Berechnungen anstellen, deren Ergebnis ich hier mitteile:

1. Herr H. wog 74 Kilo; er zeigte einen Blutdruck von $\frac{90-100}{70}$ mm Hg. Hämoglobin nach Plesch = 75 pCt., daher die Sauerstoffcapacität = 15 Volumprocent.
2. Herr H. machte durchschnittlich 17 Atemzüge in der Minute; das Minutenatemvolumen betrug 8,985 Liter; auf 0° und 760 mm Druck reduciert 8,1341 Liter und der einzelne Atemzug 478,4 ccm.
3. Der Umfang der Aorta am Abgange betrug nach dem Sectionsprotokoll 7,5 cm, daher der Querschnitt = 4,47 qcm.
4. Respirationsanalyse: Es wurden in der Minute 210,60 ccm CO_2 erzeugt und 396,94 ccm O_2 bzw. pro Kilo Körpersubstanz 5,36 ccm O_2 verbraucht. Respiratorischer Quotient = 0,53.
5. Die procentische Sättigung mit O_2 betrug im arteriellen Blute 98 pCt., im venösen 75 pCt; es gingen also 23 pCt. an die Gewebe ab oder mit anderen Worten, im arteriellen Blute waren 14,70, im venösen Blute 11,25 Volumprozente O_2 und aus 100 ccm Blut gingen 3,45 ccm O_2 an die Gewebe ab. (Normal im Durchschnitt nach Löwy und v. Schrötter 6,5 ccm.)
6. In der Minute durchströmten den Körper 11,505 Liter und 1 Kilo Körpersubstanz 155,47 ccm Blut. (Normal im Durchschnitt pro Kilo nach Löwy und v. Schrötter 64,2 ccm, nach Plesch 62 ccm.)
7. Das Schlagvolumen des linken Ventrikels betrug 127,8 ccm und für 1 Kilo Körpersubstanz 1,72 ccm. (Normales Schlagvolumen im Durchschnitt nach Löwy und v. Schrötter 55 ccm, nach Plesch 59 ccm.)
8. Die Hubarbeit der Systole des linken Ventrikels betrug 155,9 g/m, die beider Ventrikel 218,8 g/m. Die Hubarbeit beider Ventrikel in der Minute betrug 19,65 m/kg (mittlere Arbeitsleistung unter normalen Verhältnissen nach Plesch 9,27 m/kg) und pro Kilo Körpergewicht 0,26 m/kg gegen 0,13 unter normalen Verhältnissen.
9. Die translatorische Strömungsgeschwindigkeit betrug 200,2 cm gegen 69 cm nach Löwy und v. Schrötter bzw. 42,4 cm nach Plesch.
10. Die Strömungsarbeit beider Ventrikel in der Minute betrug 0,483 m/kg, also 2,4 pCt. der Hubarbeit (wie normal).
11. Die gesamte Herzarbeit betrug in der Minute 19,65 + 0,48 = 20,13 m/kg und pro Kilo Körpergewicht 272 g/m (gegen 118 g/m in der Norm nach Löwy und v. Schrötter). Pro Systole betrug die gesamte Herzarbeit 223 g/m.



Im Anschluss an die Arbeiten Haldanes und seiner Mitarbeiter einerseits, die Bestimmungen der Kohlensäurespannung im venösen Blute durch Plesch andererseits, hat zunächst Porges[1]) mit einer Reihe von Mitarbeitern die Kohlensäurespannung des venösen Blutes bei einer Reihe von pathologischen Zuständen bestimmt und aus einer verminderten Kohlensäurespannung auf eine Acidose des Körpers geschlossen.

Diese Autoren sagen[2]): „Aehnlich wie die durch Sauerstoffmangel gebildeten Säuren muss nun jede Acidosis zu einer Ueberventilation und herabgesetzten Kohlensäurespannung führen. Wir werden daher aus einer herabgesetzten Kohlensäurespannung die Gegenwart von abnormen Säuren erschliessen können.“ Dagegen wäre nichts einzuwenden; gewiss, das Atmungscentrum wird, wie eine Reihe von Physiologen gezeigt haben, durch Säure gereizt, es kommt infolge einer solchen Reizung zur Ueberventilation und zur verminderten Kohlensäurespannung. Doch möchte ich hier darauf hinweisen, dass mit der Pleschschen Sackeinrichtung die Gasspannungen des venösen Blutes bestimmt werden. Es ist aber sehr fraglich, ob diese, die ja nicht vom Stoffwechsel allein, sondern von vielen anderen Factoren, so auch von der Geschwindigkeit der Blutströmung abhängen, weitergehende Folgerungen gestatten. Aus diesen Gründen scheint es auch verfehlt, aus einer verminderten Kohlensäurespannung ohne weiteres auf eine Acidose zurückzuschliessen, denn es genügt das Vorhandensein irgend einer kleinen Menge der entsprechenden das Atemcentrum reizenden Säuren zur Erzielung dieses Effectes und so dürften die Autoren wohl aus einer solchen Ueberventilation auf das Vorhandensein irgendeines Stoffes, der das Atmungscentrum reizt, schliessen, aber nicht auf Acidose, wie sie irrigerweise sofort getan.

So fanden die genannten Autoren bei der Urämie, bei Gravidität, bei Carcinom, kurz bei einer Reihe von Zuständen verminderte Kohlensäurespannung, was für sie gleichbedeutend ist mit Acidosis[3]).

Auch Straub und Schlayer[4]) fanden bei Urämie verminderte Kohlensäurespannung im venösen Blute und ventilieren gleich den früher genannten Autoren die Frage einer Säurevergiftung bei Urämie. Endlich hat in jüngster Zeit Heim[5]) derartige Bestimmungen vorgenommen, die

---

1) Porges und Markovici, Ueber die Kohlensäurespannung im Blute bei cardialer Dyspnoe. Wiener med. Wochenschr. 1910. S. 882. — Porges, Leimdörfer und Markovici, Ueber die Regulation der Atmung in pathologischen Zuständen. Wiener klin. Wochenschr. 1910. S. 1406. — Dieselben, Ueber den Zusammenhang zwischen Blutalkalescenz und Atmung. Wiener med. Wochenschr. 1911. S. 786. — Porges und Leimdörfer, Ueber die CO_2-Spannung im Blute bei Carcinomkranken. Beiträge zur Carcinomforschung aus der I. med. Klinik in Wien. 1911.

2) Porges, Leimdörfer und Markovici, Ueber die Kohlensäurespannung des Blutes in pathologischen Zuständen. Zeitschr. f. klin. Med. 73 Bd. H. 5 und 6.

3) Porges, Ueber die Autointoxication mit Säuren in der menschlichen Pathologie. Wiener klin. Wochenschr. 24. Jahrg. 1911. Nr. 32.

4) Straub und Schlayer, Die Urämie eine Säurevergiftung? Münchener med. Wochenschr. 1912. S. 569.

5) Heim, Studien über die Kohlensäurespannung des venösen Blutes. Zeitschr. f. klin. Med. 1913. Bd. 78.



Angaben von Porges und seiner Mitarbeiter bezüglich der Säuerung bei Carcinom nicht bestätigt, dagegen in mancher Beziehung die gleichen Resultate wie jene Autoren gefunden.

Ich selbst habe schon vor Jahren von anderen Gesichtspunkten aus mich mit der Frage der Säuerung im allgemeinen und bei Urämie im besonderen beschäftigt und war speziell für die Urämie zu einem ablehnenden Standpunkt gekommen, sodass es in den Schlussworten meiner damaligen Arbeit wörtlich heisst: „Eine Steigerung dieser normalen Säuerung bis zur toxischen Wirkung ist weder für das urämische noch für das cholämische Coma, noch auch für die Leukämie nachzuweisen. Nur bei Diabetes mellitus findet man eine excessive Säurewirkung und muss die Möglichkeit einer Säurevergiftung zugegeben werden“[1]).

Zur Zeit des Erscheinens der Arbeit von Schlayer gerade mit der Veröffentlichung ganz alter, früher nur vorläufig angedeuteter Bestimmungen bezüglich des Reststickstoffes bei Urämischen beschäftigt, habe ich die Gelegenheit benützt, schon an dieser Stelle gegen die aus der verminderten Kohlensäurespannung des venösen Blutes gezogenen Schlüsse Stellung zu nehmen[2]). Ich will meinen Standpunkt hier ausführlicher begründen:

Inwiefern kann man aus einer verminderten Kohlensäurespannung bzw. einem verminderten Kohlensäuregehalt des Blutes auf allgemeine Säuerung rückschliessen?

Schmiedeberg war es, der diesen Schluss zum ersten Male zog. Bei den experimentellen Vergiftungen von Kaninchen und Hunden mit Salzsäure fand er, bzw. Walter, dass die Kaninchen zugrunde gingen, sobald ihnen 0,9 g Salzsäure pro Kilo Körpergewicht zugeführt worden war. Hunde vertrugen viel grössere Dosen der Salzsäure.

Die Erklärung für dieses verschiedene Verhalten fand Schmiedeberg darin, dass er nachwies, dass Hunde die eingeführte Salzsäure durch Ammoniak neutralisieren; Kaninchen aber fehle dieses Vermögen, Ammoniak aus dem Körper in grösseren Mengen abzuspalten, es neutralisiere die eingeführten Säuren durch die fixen Alkalien des Blutes und scheide also die Salzsäure als Kalium- bzw. Natriumsalz aus; dadurch aber verarme das Blut an fixen Alkalien und sei nun nicht mehr in der Lage, die Kohlensäure, die in den Geweben bei der inneren Atmung entsteht, ins Blut aufzunehmen, zu binden.

Während ein normales Kaninchen 30—40 Volumprocent Kohlensäure im venösen Blut hat, enthält das Blut mit Säure vergifteter Kaninchen vor dem Tode nur wenige Procente CO_2.

Schmiedeberg schloss also, dass die verminderte Kohlensäure des venösen Blutes in diesen Fällen ein Zeichen der Alkaliverarmung des Blutes sei.

Dies vorausgeschickt, wollen wir zunächst die einschlägigen Verhältnisse im vorliegenden Falle besprechen: Ich fand eine Kohlensäure-

1) Münzer, Die Bedeutung der Ammoniaksalze für die Pathologie nebst einem Beitrage zum Stoffwechsel bei Leukämie. Prager med. Wochenschr. 1897. Nr. 15—19.

2) Derselbe, Urämie und Harnstoffgehalt des Blutes. Ebenda. 1912. (Festschrift für v. Jaksch.)



spannung von nur 2,9 pCt. im venösen Blute, das ist ein ausserordentlich geringer Wert; normalerweise beträgt diese Spannung 5,5—6,5 pCt. Wir haben hier also eine ausserordentlich geringe Kohlensäurespannung des venösen Blutes festgestellt. Bedeutet dies jedoch schon allgemeine Säuerung?

Zunächst ist zu bedenken, dass der Atemmechanismus allein einen ausserordentlichen Einfluss auf die Kohlensäurespannung besitzt. Ein geringer, das Atmungscentrum treffender Reiz führt, wie ich dies ja schon vorhin auf Grund der Arbeiten einer Reihe von Physiologen andeutete, zu einer Aenderung der Atmung, durch die es, ohne dass eine allgemeine Säuerung vorhanden wäre, zur Herabsetzung der Kohlensäurespannung kommt. Dies allein hätte genügen müssen, um die Autoren von ihrem Schlusse auf Säuerung wegen verminderter CO_2-Spannung abzuhalten.

Es gibt aber doch eine Reihe anderer Erscheinungen, durch die wir uns über das Vorhandensein einer allgemeinen Säuerung Gewissheit verschaffen können. Zunächst sei diesbezüglich auf den Ammoniakgehalt des Harns hingewiesen. Schon Schmiedeberg zeigte, dass die fleischfressenden Organismen, sobald saure Körper in vermehrter Menge im Körper entstehen oder zugeführt werden, diese durch Ammoniak neutralisieren, das heisst einerseits ihr Blut vor einer Verarmung an CO_2-Bindern schützen (bei Beginn der Säuerung braucht also der Kohlensäuregehalt des Blutes gar nicht herabgesetzt zu sein), andererseits diese Säuerung zu erkennen geben, durch den vermehrten Ammoniakgehalt des Harns. Ich selbst konnte später zeigen, dass in der menschlichen Pathologie das Ammoniak nur die Bedeutung eines Säureneutralisators besitzt[1]). Diese Ansicht hatte ich schon im Jahre 1893 ausgesprochen; im Jahre 1896 hat Hallervorden[2]) Ammoniak als einen Säureindicator kat'exochen bezeichnet und in der neuesten Zeit hat N. Janney[3]) unter O. Neubauers Leitung der ganz gleichen Anschauung Ausdruck gegeben.

Wir können nach dem Mitgeteilten sagen, dass jede Säuerung beim Menschen mit gesteigerter Ammoniakausscheidung einhergeht, eine Verminderung des Kohlensäuregehaltes des Blutes von der Bedeutung einer Säurevergiftung aber erst dann zu erwarten ist, wenn die Säuerung sehr lange dauert und hohe Grade erreicht hat, so dass neben dem Ammoniak auch andere Alkalien zur Neutralisation herangezogen wurden und eine Verarmung des Blutes an CO_2-Bindern eingetreten ist. Wie verhält es sich in dieser Richtung im vorliegenden Falle?

Ich habe bei Herrn H. durch einige Tage den Ammoniakgehalt und den Gesamtstickstoff des Harns bestimmt. Die nachstehende Tabelle orientiert uns über die erhaltenen Resultate.

1) Münzer, Die harnstoffbildende Function der Leber. Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. 1893. Bd. 33. S. 170 und l. c. S. 291, Nr. 1.

2) Hallervorden, Zur Pathologie des Ammoniaks. Ebenda. 1896. Bd. 38. S. 59.

3) N. Janney, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1912. Bd. 76. S. 99.

Tag der Untersuchung	Harn-menge	Gesamt-N in 100 ccm Harn	N (NH_3) in 100 ccm Harn	N(NH_3) in pCt. des Ges.-N.*)	Zucker
25.—26. 10. 1913	1100	931,0 mg	33,35	3,5	0
26.—27. 10. 1913	760	928,2 „	33,21	3,5	0
27.—28. 10. 1913	950	854,0 „	33,93	3,97	0
29.—30. 10. 1913	950	806,4 „	33,49	4,15	0

*) N wurde nach Kjeldahl, NH_3 nach Schlösing und nach Krüger-Reich bestimmt; bei den Bestimmungen unterstützte mich stud. med. A. Begun, wofür ich ihm an dieser Stelle bestens danke.

Wir sehen, dass die Ammoniakwerte sich in vollkommen normalen Grenzen bewegen, von einer durch Säuerung herbeigeführten Ammoniakvermehrung im Harn kann nicht die Rede sein.

Das ist jedoch nur ein Weg, um sich über die Säuerungsverhältnisse des tierischen Organismus zu orientieren.

Ueber die Verhältnisse im Blute verschaffen wir uns am besten Einblick durch eine genauere Berücksichtigung des Blutes selbst. Ich sehe hier ab von der titrimetrischen Blutuntersuchung, deren Bewertung so ausserordentlich schwankt. Auch eine Bestimmung der H-Ionenconcentration habe ich nicht im Auge. Ich möchte vielmehr Ihre Aufmerksamkeit auf eine Reihe anderer Experimente lenken. Schon wiederholt im Laufe der vorliegenden Ausführungen wies ich darauf hin, dass Schmiedeberg für die fleischfressenden Organismen feststellte, dass diese sich vor einer Verarmung des Blutes an Kohlensäurebindern dadurch schützen, dass sie zugeführte Säuren durch Ammoniak absättigen. Erst bei langdauernder Säuerung erlahmt dieses Vermögen, Ammoniak abzuspalten und werden andere Kohlensäurebinder (Alkalien) zum Neutralisieren der Säuren verwendet. Es tritt also schliesslich die gleiche Folge ein, wie beim Kaninchen, eine Verarmung an Kohlensäurebindern des Blutes und damit eine Kohlensäureverarmung des Blutes; aus einer solchen Kohlensäureverarmung des Blutes schloss Schmiedeberg dann auf excessive Säuerung im Tierkörper. Dieser Schluss auf allgemeine Acidose aus einer Verminderung des Kohlensäuregehaltes des venösen Blutes ist aber erst berechtigt, wenn nachgewiesen wird, dass dem betreffenden Blute wirklich die Fähigkeit fehlt zur Bindung der normalen Menge Kohlensäure. Es könnte nämlich ein verminderter Kohlensäuregehalt des Blutes auch darin begründet sein, dass die Gewebe durch die eingeführte Noxe in ihrem Stoffwechsel wesentlich beeinflusst sind und viel weniger Kohlensäure producieren als normal. Während also Schmiedeberg verminderten Kohlensäuregehalt des Blutes als Zeichen verminderter Alkalescenz bzw. als Säuerung auffasste, hat H. H. Meyer und Williams[1]) für eine Reihe von Stoffen den verminderten Kohlensäuregehalt des Blutes als Folge einer Gewebsalteration durch den betreffenden Giftstoff aufgefasst. Um diese Verhältnisse speciell für die Salzsäurevergiftung zu klären, haben Löwy und ich[2]) bereits vor Jahren einige Experimente

1) H. H. Meyer u. Williams, Arch. f. experim. Pathol. Bd. 13. — H. Meyer, Ueber die Wirkung des Phosphors auf den tierischen Organismus. Ebenda. Bd. 14. — H. Meyer u. Feitelberg, Studien über die Alkalescenz des Blutes. Ebenda. Bd. 17.

2) A. Löwy u. E. Münzer, Beiträge zur Lehre von der experimentellen Säurevergiftung. Du Bois' Archiv f. Physiologie. 1901.



durchgeführt, deren Ergebnisse wir allerdings nur vorläufig mitgeteilt haben.

Ist die Verminderung der Kohlensäure im Blute dadurch herbeigeführt, dass im Blute nicht genug fixe Alkalien, oder sagen wir unverbindlicher, Kohlensäurebinder vorhanden sind, also dass das Blut an diesen die CO_2 bindenden Körpern verarmt ist, dann wird es auch, wenn wir es mit Kohlensäure von entsprechender Spannung schütteln, keine grösseren Mengen Kohlensäure aufzunehmen vermögen. Wenn dagegen die Kohlensäureverminderung im Blute nur darauf beruht, dass die Gewebe keine Kohlensäure producieren, dann müsste das venöse Blut solcher Tiere, die zum Beispiel nach Säure- oder Phosphorvergiftung ante exitum sehr wenig Kohlensäure im venösen Blute enthalten, nach Schütteln mit Kohlensäure von entsprechender Spannung die normalen Mengen Kohlensäure binden.

Die Durchführung dieser Experimente war seinerzeit — unsere Arbeit stammt aus dem Jahre 1901 — ziemlich compliciert. Wir haben im Ganzen fünf derartige Versuche durchgeführt und unsere Versuche nur vorläufig mitgeteilt. Dieselben rechtfertigen für die Salzsäurevergiftung die Schmiedebergsche Ansicht, nach welcher tatsächlich im Blute nach experimenteller HCl-Vergiftung eine Alkaliverarmung vorhanden ist, oder mit anderen Worten, das Blut mit Salzsäure vergifteter Kaninchen enthielt kurz vor dem Tode viel weniger Kohlensäure als normal (9,4—16 pCt. gegen 42 pCt. normal) und mit Kohlensäure verschiedener Spannung geschüttelt, nahm es keine entsprechenden Kohlensäuremengen auf.

Diese Experimente sind dank einer vereinfachten Methodik gegenwärtig wesentlich leichter durchzuführen, da wir uns zur Blutanalyse der schönen und einfachen Apparate Barkrofts bedienen können.

Ich werde also unsere damals nur in kleinem Umfange durchgeführten Versuche von neuem aufnehmen und nicht versäumen, über die gewonnenen Resultate zu berichten.

Für die uns beschäftigende Frage aber muss ich meine Ausführungen dahin zusammenfassen, dass es, um auf toxische Acidose zu schliessen, nötig gewesen wäre, entweder den Ammoniakgehalt des Harnes zu bestimmen oder nachzuweisen, dass das Blut in diesen Fällen auch wirklich verminderte Fähigkeit besass, Kohlensäure zu binden.

Für den vorliegenden Fall können wir schliessen:

1. Die Kohlensäurespannung des venösen Blutes war stark herabgesetzt;
2. Eine Acidose war nicht vorhanden.



XVII.

Aus der medicinischen Klinik zu Freiburg i. Br.
(Prof. Dr. de la Camp).

Experimentelles Ulcus ventriculi.

Zugleich eine neue Theorie seiner Genese.

Von

Privatdocent Dr. **Bernhard Stuber,**
Assistenten der Klinik.

(Hierzu Tafeln VIII und IX).

Seit der ersten klassischen Beschreibung des Magengeschwürs durch Cruveilhier hat wohl kaum ein Gebiet der Pathologie so fortgesetzt das Interesse sowohl des theoretisch als practisch arbeitenden Mediciners erregt, wie die Entstehung des Ulcus ventriculi. Die Zahl der Arbeiten, die sich seither damit befassten, ist beinahe zur Legion geworden, und es ist heute kaum mehr möglich, sie alle inhaltlich im eigenen Gedächtnis festzuhalten.

Aber trotz dieser recht beträchtlichen Menge von geistiger Arbeitsenergie, die durch dieses Problem zur Umsetzung gelangte, ist die Discussion über die Genese des Ulcus ventriculi nach wie vor in lebhaftem Fluss. Ja, gerade die letzten Jahre waren es, die erneut einen verstärkten Strom des Interesses jenem Gebiet zuführten, und so steht es heute wohl mit im Centrum actueller Fragen speciell der experimentellen Medicin.

Bevor ich nun zur Schilderung meiner eigenen experimentellen Arbeit übergehe, halte ich es für geboten, einleitend mit wenigen Worten auf eine klinische Beobachtung hinzuweisen, die mich dazu zwang, die aus ihr entspringende Idee experimentell zu prüfen. Später bei der Besprechung der experimentellen Resultate werde ich ausführlich darauf zurückkommen. Es erscheint mir hier schon dieser kurze Hinweis notwendig, um so die gleich zu Anfang zu besprechende Methode meiner experimentellen Versuche verständlich zu machen. In meiner nun mehrjährigen Tätigkeit als klinischer Assistent fiel mir immer auf, dass man gerade im Erbrochenen von weiblichen jugendlichen Individuen viel häufiger wie bei jungen Männern gallige Beimengungen und vor allem Ascariden findet. Im besonderen konnte ich diese Befunde vielfach bei Patienten constatieren, die nach dem klinischen und röntgenologischen Befunde an einem Ulcus ventriculi erkrankt waren. Meist handelte es sich dabei um Individuen mit labilem Vasomotorenapparat. Ich erklärte mir diese Beobachtung ebenso durch eine functionelle Labilität des Pylorus-Schliessmuskels in dem Sinne, dass dadurch ein häufigerer und vielleicht vermehrter Rückfluss von Darminhalt in den Magen zustande käme. Und so bildete sich in mir die Idee, dass durch dieses vermehrte Zurückströmen



des Darmsaftes und damit des Trypsins eine Verdauung der Magenschleimhaut durch letzteres möglich wäre, deren Endresultat dann ein Ulcus ventriculi bedeute. Was mich zunächst an der experimentellen Durchführung dieser Idee hinderte, war meine Befangenheit in dem herkömmlichen klinischen Postulat für das Ulcus ventriculi: der Hyperacidität, was ja in unserem Falle gleichbedeutend mit einer Trypsinhemmung wäre. Nachdem aber gerade die Arbeiten der letzten Jahre die Irrigkeit dieser Anschauung dargetan hatten und die Hyperacidität, wenn sie überhaupt vorhanden ist, als secundär entstanden auffassten, schien mir meine Idee an Wahrscheinlichkeit zu gewinnen und experimentell durchführbar.

Nach diesen wenigen einleitenden Worten gehe ich nun zur Besprechung meiner experimentellen Resultate über und beginne zunächst mit der Darlegung der operativen Methode.

Sämtliche experimentellen Versuche wurden an Hunden ausgeführt.

Methode.

Zur Erzielung einer Pylorusinsufficienz ging ich zunächst so vor, dass ich nach Eröffnung der Bauchhöhle die Pylorusmusculatur mit einem einzigen geraden Schnitt bis auf die Submucosa durchtrennte und zwar senkrecht zur inneren Ringschicht der Musculatur. Es zeigte sich jedoch, dass dieser Schnitt allein nicht genügt, um längere Zeit hindurch eine Insufficienz des Schliessmuskels hervorzurufen, indem relativ rasch die Schnittränder wieder miteinander verwachsen und dadurch die Insufficienz wieder ausgeglichen wird. Ich ging deshalb nach diesem Fehlschlag in allen folgenden Versuchen in der Weise vor, dass ich ein Fenster aus der Pylorusmusculatur herausschnitt. Ich begann in der Gegend der kleinen Curvatur mit einem Schnitt senkrecht zur inneren Ringmusculatur. Derselbe durchtrennte den Muskel vollkommen. Dann wurden seitlich an beiden Grenzen der Pylorusmusculatur, auf der Duodenum- und auf der Magenseite, zwei Schnitte, von dem ersten Schnitt an beginnend und senkrecht zu diesem bis zur grossen Curvatur geführt. Diese beiden letzteren wurden dann wieder durch einen Schnitt der grossen Curvatur entsprechend verbunden. Man erhält auf diese Weise ein annähernd quadratisches Fenster in der Pylorusmusculatur, das sich von der kleinen bis zur grossen Curvatur erstreckt. Es lässt sich auf diese Art der umschnittene Bezirk der Musculatur leicht mit einer Pincette von der Submucosa abziehen, ohne letztere zu verletzen. Die Blutung ist dabei ganz gering. Die Unterbrechung der Musculatur ist eine vollständige und die dadurch hervorgerufene Insufficienz ist, wie ich mich oft durch Eingehen mit dem Finger vom Duodenum aus überzeugen konnte, noch viele Monate nach überstandener Operation deutlich constatierbar. Zum Schutze der Submucosa habe ich dann immer über das Fenster Netz genäht. Die Operation ist relativ einfach, und die Tiere überstehen dieselbe gut; ich habe wenigstens keinen meiner Hunde dabei verloren, und die Operation hat ferner den Vorteil, dass der übrige Teil des Magens dabei garnicht alteriert wird.

Was die Ernährung der Tiere anbelangt, so wurde, um eine Hemmung der Trypsinwirkung möglichst zu vermeiden, versucht, durch geeignete

Auswahl des Futters die Salzsäureausscheidung herabzumindern resp. einen Teil der freien Salzsäure zu neutralisieren. Die Tiere erhielten deshalb nur Milch, Wasser, Brot und Kartoffeln. Die Milch wurde ausserdem noch gering alkalisch gemacht, indem so viel Natriumbicarbonat hinzugesetzt wurde, dass sie Lackmuspapier eben schwach bläute. Kartoffeln wurden reichlich gegeben, um, wie durch die Cohnheimschen Untersuchungen festgestellt wurde, dadurch die Trypsinabsonderung anzuregen, und so einen wenigstens relativen Ersatz für das Deficit durch die mangelnde Fleischnahrung zu schaffen.

Es wurden in dieser Weise 5 Hunde in den Versuch eingestellt. Von diesen wurden Hund 1 nach der Schnittmethode, Hund 2—5 nach der Fenstermethode operiert. Alle 5 Hunde bekamen gleichmässig die oben erwähnte alkalisch-fleischfreie Nahrung. Jede Woche wurden zweimal die Fäces auf Blut und Trypsin (Caseinmethode) untersucht.

Die Controlluntersuchungen wurden in der Weise ausgeführt, dass 2 Hunde, um die Salzsäuresecretion möglichst anzuregen, nur mit rohem Fleisch und Knochen gefüttert wurden; selbstverständlich wurde bei beiden vorher der Pylorus operativ insufficient gemacht (Fenstermethode). Zwei weiteren Hunden wurden im Anschluss an die Pylorusoperation die Pankreasausführungsgänge unterbunden. Da beim Hunde die Zahl der Ausführungsgänge Schwankungen unterworfen ist, so wurde, um sicher einen vollkommenen Pankreasabschluss herbeizuführen, das Pankreas dicht am Duodenum mit einzelnen Nähten doppelt unterbunden und zwischen den Ligaturen durchschnitten. Das Pankreas wurde auf diese Weise vollkommen vom Duodenum dicht an demselben bis zum Pylorus hin abgetrennt, so dass jegliche Trypsinabsonderung in das Darmlumen aufgehoben war. Diese beiden Hunde erhielten dieselbe alkalisch-fleischfreie Nahrung wie die 5 ersten. 2 Hunden wurde dann ferner, ohne operiert zu sein, dieselbe alkalisch-fleischfreie Nahrung gegeben. Sie dienten also als reine Nahrungscontrollen.

Zum Schluss wurde noch ein alkalisch-fleischfrei ernährter Hund mit Trypsin (Merck) gefüttert. Derselbe erhielt jeden Morgen nüchtern einen halben Teelöffel voll Trypsin in 200 ccm Wasser, dem 10 ccm $^{n}/_{10}$-NaOH zugesetzt waren, gelöst.

Fassen wir kurz unser Versuchsmaterial, das sich im ganzen aus 12 Hunden zusammensetzt, nochmals zusammen, so besteht es aus:

1. Hund 1—5: Sämtlich alkalisch-fleischfrei ernährt. Hund 1 nach der Schnitt-, Hund 2—5 nach der Fenstermethode operiert.
2. Hund 6 und 7: Controllen mit reiner Fleischnahrung. Beide nach der Fenstermethode operiert.
3. Hund 8 u. 9: Controllen mit Unterbindung der Pankreasausführungsgänge. Nahrung alkalisch-fleischfrei. Pylorusoperation: Fenstermethode.
4. Hund 10 und 11: Keine Operation. Nahrungscontrollen mit alkalisch-fleischfreiem Futter.
5. Hund 12: Keine Operation, Trypsinfütterung und alkalisch-fleischfreie Ernährung.



Wir gehen nun zur Besprechung unserer Resultate über:

Hund 1. Die Operation fand am 30. 12. 1912 statt. Die Ernährung war, wie oben angegeben, alkalisch-fleischfrei. 14 Tage nach der Operation konnte zum ersten mal Blut in den Fäces nachgewiesen werden. Die Blutausscheidung nahm bis zur 4. Woche post operationem zu. In dieser Zeit frass der Hund schlecht und wimmerte öfters. Nach weiteren 14 Tagen lässt sich Blut in den Fäces nicht mehr feststellen. Der Hund ist jetzt auch ganz munter. Er wird am 21. 2. 13 in Chloroformnarkose getötet, Vorher wird vom Duodenum aus die Insufficienz des Pylorus geprüft. Es zeigte sich, dass der Muskel überall vollkommen contrahiert war. Die Stelle des Schnittes war völlig verwachsen. Nach Eröffnung des Magens fanden sich an der kleinen Curvatur, etwa 3 cm vom Pylorus entfernt, 3 kleine Ulcera von $^1/_2$ cm bis 2 mm Grösse (siehe Abb. 1).

Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass an den betreffenden Stellen die Magendrüsen vollkommen fehlten. An Stelle der eigentlichen Magenschleimhaut zeigt sich hier typisches, ziemlich kernarmes Narbengewebe, das sich bis in die Submucosa hinein erstreckt (siehe Abb. 2). Nach der Innenfläche des Magens zu ist die narbige Partie von einer dünnen Lage Oberflächenepithel überzogen. Es ist noch deutlich die Trichterform des Geschwürs zu erkennen. Es handelt sich also um ein typisches vernarbtes Ulcus ventriculi.

Nach diesem Versuche schien es mir wahrscheinlich, dass durch den nach einigen Wochen entstandenen Ausgleich der Pylorusinsufficienz, und damit durch den Wegfall des vermehrten Trypsinrückflusses, die Möglichkeit der Vernarbung des Ulcus gegeben war. Dafür sprach auch der klinische Verlauf mit der zunehmenden Blutmenge in den Fäces, den auftretenden Schmerzen, dann der nach einigen Wochen immer mehr abnehmenden Blutung bis zum völligen Sistieren derselben und dem Aufhören der Schmerzen.

Ich ging deshalb in den folgenden Versuchen zu der oben angegebenen Fenstermethode über, um damit eine länger dauernde Insufficienz des Schliessmuskels zu erreichen.

Hund 2. Operation am 8. 2. 13. Fenstermethode. Ernährung alkalisch und fleischfrei. Die ersten 3 Tage nach der Operation lassen sich geringe Mengen von Blut in den Fäces nachweisen. Vom 4. Tage ab ist der Stuhl blutfrei. Der Hund frisst gut und ist vollständig munter. Am 20. 3. tritt erneut Blut in den Fäces auf. Das Tier wird unruhig und frisst schlecht. Am 25. 3. wird der Hund mit Chloroform getötet.

Die Obduction ergab: Im Antrum pylori zahlreiche, zum Teil stecknadelkopfgrosse, zum Teil streifige Blutungen, die sich nicht abwischen lassen. An der kleinen Curvatur, 2 Finger breit vom Pylorus entfernt, finden sich 3 kleine Ulcera von je 3 mm Grösse. An der grossen Curvatur, etwa 5 cm vom Pylorus entfernt, ist ein $^1/_2$ cm grosses Ulcus mit vollkommen glatten Rändern. Auf dem Boden des Geschwürs ist frisches Blut sichtbar, das sich leicht abwischen lässt. Das Geschwür zeigt deutlich Trichterform.

Leider war die mikroskopische Untersuchung des Präparates mangelhaft, da durch fehlerhaftes Einbetten das Schneiden der Präparate fast kaum möglich war. Jedoch konnte schon nach dem makroskopischen Befunde kein Zweifel bestehen, dass es sich um typische Ulcera ventriculi handelte.

Hund 3. Operation am 18. 3. 13. Fenstermethode. Ernährung alkalisch-fleischfrei. Vom 3. Tage an nach der Operation ist der Stuhl blutfrei bis zum 21. 4.



Von diesem Zeitpunkte an treten täglich zunehmende Mengen von Blut in den Fäces auf. Das Tier wird nun auch missmutig und frisst schlecht. Oefters wimmert der Hund direct nach dem Fressen. Da diese Erscheinungen immer mehr zunehmen, wird er am 16. 5. mit Chloroform getötet. Während der Narkose wird vom Duodenum aus die Insufficienz des Pylorus geprüft, dieselbe ist vollständig.

Obduction: Der Magen ist stark gebläht. Geringe Verwachsung der Gallenblase mit dem Netz. Bei Eröffnung des Pylorus befindet sich an demselben direct von diesem nach dem Mageninneren zu führend ein 2 cm langes circulär gestelltes Ulcus mit leicht erhabenen Rändern (siehe Abb. 3). Der Boden des Ulcus ist an seiner breitesten Stelle $^1/_2$ cm breit, in der Tiefe reicht das Ulcus bis auf die Musculatur. Nur an einer kleinen Stelle im Boden des Ulcus findet sich ein grau-rötlicher Belag, welcher anscheinend von einer älteren Blutung herrührt. Die übrige Magenschleimhaut zeigt sonst keine Veränderung, ebensowenig sind in anderen Organen solche zu constatieren.

Mikroskopisch (siehe Abb. 4): Typisches Ulcus ventriculi chronicum, das beinahe bis zur Muscularis vordringt, mit völliger Zerstörung der Mucosa und Muscularis mucosae. Kleinzellige Infiltration der Submucosa. Die Gefässe zeigen nirgends Thrombenbildung, wohl aber sieht man an einer Stelle ein arrodiertes Gefäss. An den Rändern des Ulcus sind die Kerne der Schleimhautepithelien schlecht gefärbt und die Blutgefässe strotzend gefüllt.

Bei den nun folgenden 2 Hunden wurde die Versuchsdauer etwas abgekürzt in der Absicht, dadurch frühere Stadien in der Entwicklung des Ulcus ventriculi zu erhalten, um auf diese Weise einen Einblick in seine Histogenese zu bekommen.

Hund 4. Operation am 28. 4. 13. Fenstermethode. Ernährung alkalisch-fleischfrei. Blutbefund in den Fäces vom 8. Tage post operationem an positiv. Das Tier wird am 9. 6. getötet. 2 Tage vorher fing der Hund an unruhig zu werden und wimmerte häufig. Die Pylorusinsufficienz erweist sich bei der Prüfung als gut gelungen.

Obduction: Geringe Verwachsung des auf den Pylorus aufgenähten Netzteiles mit der Gallenblase. Beim Aufschneiden des Magens entlang der grossen Curvatur entleert sich geringer schleimiger Inhalt. Zwischen grosser und kleiner Curvatur finden sich auf der Rückwand am Eingang in das Antrum pylori 3 Ulcera, von denen das erste 2 cm lang und 1 cm breit ist, das zweite hat eine Grösse von 1 cm, auf seinem Grunde ist es mit Blut bedeckt, das sich leicht abwischen lässt; das dritte zeigt eine Grösse von 3 mm (siehe Abb. 5). In der Pylorusregion finden sich wenige stecknadelkopfgrosse, nicht abwischbare Blutungen. Die Ränder der Geschwüre, besonders der ersten, sind etwas erhaben, der Grund der Geschwüre erscheint gefurcht. Die übrigen Organe zeigen keine Veränderungen.

Das zweite, relativ wenig in die Tiefe reichende Geschwür wird zur mikroskopischen Untersuchung verwandt. Es zeigt sich im Bereiche des Geschwüres das Epithel der Schleimhaut zum grössten Teil abgestossen (siehe Abb. 6). Es fällt bei genauer Betrachtung auf, dass in diesem Bezirke die noch restierenden Zellen unscharfe Grenzen zeigen, dass die Kerne schlecht gefärbt sind. Zum Teil sehen die Zellen wie angenagt aus und sind die schlechtgefärbten Zellkerne zu mehreren zusammengeklumpt. Die Gefässe sind auch hier vollkommen intact, nur in der Mitte des Defects ist ein arrodiertes Gefäss sichtbar. Sie sind im übrigen strotzend gefüllt, besonders am Rande des Defektes, und auch die Gefässe der Submucosa unterhalb des Defectes fallen durch ihre intensive Anschoppung auf. Hier besteht eine geringfügige kleinzellige Infiltration. Wir haben es hier also sicher mit einem frühen Stadium eines Ulcus ventriculi, mit einer hämorrhagischen Erosion zu tun.



Wir gehen nun zu dem letzten Versuche dieser Reihe über. Auch hier wurde, von den obenerwähnten Gesichtspunkten ausgehend, die Versuchsdauer kurz gewählt.

Hund 5. Operation am 27. 6. Fenstermethode. Ernährung alkalisch-fleischfrei. Vom 15. 7. an Blutnachweis in den Fäces stark positiv. Vom 6. 7. an äussert das Tier Schmerzen nach der Nahrungsaufnahme. Der Hund wird am 16. 8. getötet. Die Pylorusinsufficienz war gut gelungen.

Obduction: Nach der Eröffnung des Magens entleert sich reichlich schleimiger, etwas sauer riechender Inhalt. Die Pylorusschleimhaut ist von zahlreichen punktförmigen und vor allem strichförmigen nicht abwischbaren Blutungen durchsetzt (siehe Abb. 7). An einzelnen Stellen sind dabei kleine etwa 1 mm grosse oberflächliche Schleimhautdefecte erkennbar. Die Fundusschleimhaut ist lebhaft gerötet. An der kleinen Curvatur, 2 cm vom Pylorus entfernt, finden sich 3 Ulcera, von denen das eine $^3/_4$ cm lang und $^1/_4$ cm breit, tief in die Schleimhaut hineinragt, die beiden anderen etwas kleineren Geschwüre sind von mehr rundlicher Form. Unweit dieser Stelle, ebenfalls an der kleinen Curvatur, finden sich 4 weitere kleinere Ulcera (siehe Abb. 8).

Die mikroskopische Untersuchung, zu der das zuerst erwähnte Ulcus verwandt wurde, zeigt, dass der Defect bis zur Muscularis mucosae vordringt. Auch hier fällt an den das Ulcus umsäumenden Rändern der Schleimhaut die schlechte Färbbarkeit der Zellkerne und das vielfache Zusammensintern der Zellen auf. Die Submucosa zeigt geringe kleinzellige Infiltration. Man sieht hier schon eine Andeutung der Trichterform des Ulcus. Wir haben also hier ein Stadium, das wesentlich weiter vorgeschritten ist als in dem vorhergehenden Falle (siehe Abb. 9).

Wir gehen nun zu einer kurzen Besprechung der Controllversuche über.

Hund 6. Operation am 1. 7. Fenstermethode. Nahrung: nur rohes Fleisch und Knochen. Das Tier wird am 19. 9. in Chloroformnarkose getötet. Pylorusinsufficienz vollständig.

Obduction: Beim Eröffnen des Magens entleert sich schleimiger, intensiv sauer riechender Inhalt. Die Schleimhaut der Pylorusregion zeigt wenige stecknadelkopfgrosse, nicht abwischbare Blutungen. Die übrige Magenschleimhaut ist völlig glatt und spiegelnd, nirgends ist irgendwelcher Defect erkennbar. Resultat: Kein Ulcus.

Hund 7. Operation am 5. 7. Fenstermethode. Nahrung: nur rohes Fleisch und Knochen. Tötung am 19. 9. in Chloroformnarkose. Pylorusinsufficienz gut gelungen.

Obduction: Magen leer. In der Schleimhaut des Antrum pylori zahlreiche punktförmige, nicht abwischbare Blutungen. Die übrige Magenschleimhaut ist völlig intact. Resultat: kein Ulcus.

Hund 8. Operation am 11. 7. Pylorusinsufficienz nach der Fenstermethode, darnach totale Abbindung des Pankreas vom Duodenum, wie oben beschrieben; Ernährung alkalisch-fleischfrei. Die ersten 14 Tage nach der Operation magert der Hund stark ab, dann erholt er sich wieder langsam und ist völlig munter. Die Trypsinbestimmung in den Fäces ergab eine minimale Eiweissverdauung, die auch auf andere proteolytische Fermente in den Fäces zu beziehen sein dürfte. Vom 16. Tage post operationem an kein Blut in den Fäces mehr nachweisbar. Der Hund wird am 20. 9. in Chloroformnarkose getötet. Die Pylorusinsufficienz war völlig gelungen.

Obduction: Das Pankreas ist völlig geschrumpft, die Gesamtlänge beträgt noch etwa 5 cm. Beim Durchschneiden knirscht das Messer deutlich. Beim Eröffnen des Magens entleert sich wenig schleimiger Inhalt. Die Schleimhaut ist blassrot und völlig intact. Nirgends Blutpunkte, nirgends ein Defect. Resultat: kein Ulcus.



Hund 9. Operation am 14. 7. Pylorusinsufficienz nach Fenstermethode. Complette Abbindung des Pankreas wie oben. Ernährung alkalisch-fleischfrei. Das Tier magert sehr stark ab, ist aber relativ munter. Der Trypsinnachweis in den Fäces ist negativ, ebenso der Blutnachweis. Tötung am 22. 9. in Chloroformnarkose. Die vorherige Prüfung der Insufficienz des Pylorus ergab, dass dieselbe vollständig war.

Obduction: Völlige Schrumpfung des Pankreas. Im Magen nach Eröffnung reichliche Mengen schleimigen Inhalts. Die Magenschleimhaut ist blass. Nirgends Blutungen, nirgends ein Defect. Resultat: kein Ulcus.

Hund 10. Nahrungscontrolle. Keine Operation. Ernährung alkalisch-fleischfrei, in den Versuch eingestellt am 17. 7. In den Fäces Blutnachweis negativ, Trypsinnachweis stark positiv. Tötung in Chloroformnarkose am 22. 9.

Obduction: Magenschleimhaut überall glatt und spiegelnd. Keine Blutung, kein Defect. Resultat: kein Ulcus.

Hund 11. Nahrungscontrolle. Keine Operation. Ernährung alkalisch-fleischfrei. Beginn des Versuches am 20. 7. Fäces: Sanguis negativ, Trypsin stark positiv. Tötung in Chloroformnarkose am 30. 9.

Obduction: Magenschleimhaut völlig intact. Keine Blutung, kein Defect. Resultat: kein Ulcus.

Hund 12. Er wird am 22. 7. in den Versuch eingestellt. Er erhält fleischfreie alkalische Nahrung. Keine Operation. Ausserdem wird ihm jeden Morgen nüchtern $^1/_2$ Teelöffel Trypsin in 200 ccm Wasser, das 10 ccm $^n/_{10}$ NaOH enthält, gelöst dargereicht. Vom 1. 9. ab ist der Hund missmutig und stöhnt öfters. Die Trypsinlösung, die er sonst sehr gerne nahm, verweigert er jetzt öfters. In den Fäces sind reichliche Blutmengen nachweisbar. Der Hund wird infolgedessen am 17. 9. in Chloroformnarkose getötet.

Obduction: Die Magenschleimhaut ist in der Pylorusgegend mit zahlreichen punktförmigen, nicht abwischbaren Blutungen durchsetzt. Im Fundusteil ist die Schleimhaut stark gerötet und reichlich mit Schleim bedeckt. Es finden sich zahlreiche ganz diffus in der Schleimhaut zerstreute stecknadelkopf- bis 3 mm grosse, zum Teil blutende, von Schleimhaut entblösste Defecte. An der kleinen Curvatur sieht man 3 cm vom Pylorus entfernt ein $^1/_2$ cm langes, auf dem Grunde mit Blut bedecktes Ulcus. Im Fundusteil findet sich ein 2 cm langes und 1 cm breites bis auf die eigentliche Muscularis reichendes Ulcus mit fast glatten Rändern. Der Boden des Geschwürs ist schmutzig graugelb (siehe Abb. 10).

Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass das Geschwür die Submucosa noch beinahe völlig zerstört hatte und bis zur eigentlichen Muscularis vorgedrungen war. Es ist deutlich die Trichterform des Geschwürs zu erkennen. Die Gefässe sind nirgends thrombosiert. Es besteht fast keine kleinzellige Infiltration (siehe Abb. 11). Wir haben also hier durch Trypsinfütterung eine Bildung von multiplen typischen Ulcera ventriculi erzielt.

Ueberblicken wir nochmals zusammenhängend das Resultat unserer Untersuchungen, so haben wir bei allen Tieren (1—5), denen wir nach der oben angegebenen Methode eine vollständige bzw. teilweise Insufficienz des Pylorus erzeugt hatten, unter Einhaltung der eingangs erwähnten Ernährung typische Veränderungen im Magen erhalten, die auf Grund des makro- und mikroskopischen Befundes wohl als nichts anderes wie Ulcera ventriculi gedeutet werden können[1]). Bei Hund 1 finden wir eine typische Ulcusnarbe. Wir haben früher schon erwähnt,

1) Herrn Geheimrat Aschoff und in dessen Abwesenheit Herrn Professor Schridde bin ich für die Durchsicht der Präparate zu grossem Danke verpflichtet.



dass wir die Ausheilung des Geschwürs auf einen allmählich entstandenen Ausgleich der Pylorusinsufficienz, indem die Schnittränder nach relativ kurzer Zeit zusammenwuchsen und damit der Rückfluss des verdauenden Agens zum Wegfall kam, zurückführen. Wir haben daraufhin die Operationsmethode geändert und damit in den folgenden Versuchen den Beweis für diese Ansicht erbracht, indem man, wenn man dieses Zusammenwachsen der Schnittränder vermeidet, jederzeit das gewünschte Resultat erzielen kann. So fanden wir bei Hund 2 vier Ulcera, von denen sich 3 an der typischen Ulcusstelle, an der kleinen Curvatur, eines am Antrum pylori der grossen Curvatur entsprechend vorfindet. Wir möchten auch hier schon auf das in unseren Versuchen so häufige Vorkommen von kleinen Blutungen bzw. Blutpunkten in der Pylorusgegend am häufigsten am Uebergang vom Antrum pylori zur Fundusregion hinweisen. Wir werden später noch genauer auf dieselben eingehen. Bei Hund 3 erzielten wir ein tiefgehendes circulär gestelltes Pylorusulcus, das seiner histologischen Beschaffenheit nach als chronisches Ulcus angesprochen werden muss. Wir konnten dann durch Variieren der Versuchsdauer, indem wir dieselbe kürzer wählten, frühere Entwicklungsstadien erzielen. So zeigt uns Hund 4 drei mikroskopisch als Ulcera imponirende Defecte, von denen das eine seiner mikroskopischen Structur nach als hämorrhagische Erosion anzusprechen ist. Auch hier finden wir wieder zahlreiche stecknadelkopfgrosse Blutungen im Antrum pylori. Hund 5 bietet uns endlich das Bild von multiplen Magenulcera. Die mikroskopische Untersuchung eines derselben zeigt uns einen Defect, der die Schleimhaut schon völlig zerstört hat und der mit seiner angedeuteten Trichterform wohl als beginnendes Ulcus aufgefasst werden dürfte.

Betrachten wir nochmal unsere Controllversuche, so haben wir in keinem einzigen Falle einen positiven Befund zu verzeichnen. Nur Hund 6 und 7, die reine Fleischnahrung erhalten haben, zeigen in der Schleimhaut des Antrum pylori vereinzelte Blutpunkte, ein Befund, der uns ja schon öfters begegnete und auf den wir gerade betreffs der beiden letztgenannten Fälle später noch zurückkommen werden. Ich lege besonders auf Hund 8 und 9 grossen Wert. Bei beiden Tieren war die Pankreasunterbindung gut gelungen, wie aus den Obductionsprotokollen zu ersehen ist, sie zeigten beide trotz gelungener Pylorusinsufficienz keinerlei Defecte der Magenschleimhaut und, was ich besonders hervorheben möchte, es waren hier auch nirgends die oben erwähnten Blutpunkte zu sehen.

Dass die alkalische Ernährung, wie man vielleicht einwenden könnte, eine primäre Schädigung der Magenschleimhaut hervorrufe, diese Ansicht ist durch die Nahrungscontrollversuche X und XI einwandsfrei widerlegt. Bei beiden Tieren war die Magenschleimhaut trotz langer Versuchsdauer völlig intact. Es war dies ja auch a priori zu erwarten, denn es ist klar, dass diese ganz minimale Menge von Alkali bei den bekanntlich hohen Salzsäurewerten des Hundemagens sofort gebunden werden musste. Sie wurde auch von vornherein nicht etwa betreffs völliger Neutralisation der Salzsäure, sondern nur zur Herabminderung der Salzsäurewirkung gegeben, da ja eine genaue quantitative Einschätzung der Salzsäureproduction von Fall zu Fall als unmöglich erachtet werden musste.



Und betrachten wir nun noch das Ergebnis des Versuches XII, so glaube ich, ist damit der Beweis für die Möglichkeit der Verdauung der normalen Magenschleimhaut durch Trypsin einwandsfrei gegeben. Unter welchen Bedingungen wir dies für möglich erachten, werden wir am Schlusse dieser Arbeit erörtern. Wir sehen in diesem Versuche multiple Ulcera im Anschluss an die Trypsinfütterung auftreten. Und zwar handelt es sich, wie aus den beigefügten mikroskopischen Bildern zu ersehen ist, um ein typisches chronisches Ulcus ohne jegliche Heilungstendenz, das bis zur eigentlichen Muscularis vordringt und fast keine kleinzellige Infiltration in der Umgebung darbietet. Und auch hier finden wir die Gefässe überall frei von Veränderungen, sie sind, soweit sie im Defect liegen, einfach arrodiert, sodass von einer etwaigen primären Gefässalteration keine Rede sein kann. Es wird vielmehr auch ohne Kenntnis der Versuchsmethode, schon beim Betrachten der mikroskopischen Präparate, in allen Fällen der bestimmte Eindruck erweckt, dass das deletär wirkende Agens nur von der Oberfläche der Schleimhaut direct seine Wirksamkeit ausüben konnte. Gehen wir an Hand der einzelnen Präparate die Entwicklungsstadien durch, so erkennen wir primär eine Schädigung der Schleimhautepithelien durch das verdauende Ferment. Die Kerne der Epithelien färben sich schlecht, die Zellen verlieren ihre Form, es kommt zu einem Zusammensintern einzelner Schleimhautabschnitte. Zu gleicher Zeit sehen wir an den Rändern des Defectes eine starke Anschoppung in den Gefässen, ebenso in denen der Submucosa, meist verbunden mit einer kleinzelligen Infiltration der letzteren. Geht der Zerstörungsprocess weiter, so kommt es zur Arrodierung von Gefässen. Irgendwelche Veränderungen in den Gefässwandungen sind nicht zu constatieren. Auch sind etwa in den tieferliegenden Gefässen nirgends Thrombosen bzw. Embolien zu erkennen. Während des Weiterschreitens des Processes kommt es nun zur Ausbildung der typischen Trichterform des Geschwürs.

Wir glauben so auch experimentell eine klare Histiogenese des Ulcus ventriculi gegeben zu haben, indem wir die ganzen Entwicklungsstadien bis zum chronischen Magengeschwür beim Hunde hervorriefen. Wie aus unseren mikroskopischen Bildern ersichtlich, ist die Structur unserer experimentell erzeugten Geschwüre absolut derjenigen ähnlich, wie sie uns in der menschlichen Pathologie begegnet. Fasst man fernerhin noch ins Auge, dass auch die klinischen Erscheinungen bei unseren Tieren dieselben Charakteristica aufweisen, wie wir sie beim ulcuskranken Menschen finden, so glaube ich, einige Berechtigung zu haben, einen Analogieschluss zu ziehen.

Nach Abschluss dieser Besprechung unserer Resultate drängt sich naturgemäss die Frage auf: Wie kommt es überhaupt zu dieser deletären fermentativen Wirkung? Damit gelangen wir zur Erklärung unserer Versuchsresultate, mit anderen Worten zur

Aetiologie des Ulcus ventriculi.

Die experimentellen Versuche zur Erklärung des Ulcus ventriculi sind so zahlreich, die auf ihnen aufgebauten Theorien so mannigfaltig, zum Teil einander widersprechend und so deutlich beeinflusst von den



jeweilig herrschenden Richtungslinien des rasch vorwärtsschreitenden experimentellen medicinischen Forschens, dass es, wollte man sie alle erwähnen, fast gleichbedeutend wäre mit der Abfassung einer Geschichte der neueren und neuesten Medicin. Wenn wir deshalb im Folgenden vielfach historisch abschweifen, so waren für uns zwei Gründe massgebend, erstens, weil wir es für nötig erachteten, der Präcisierung unseres eigenen Standpunktes bezüglich der Ulcusgenese, der ja wesentlich von den uns geläufigen Ansichten abweicht, eine kurze Darstellung früherer Ideen vorangehen zu lassen und zweitens, weil wir glaubten, aus einer Kritik dieser früheren Ideen unsere eigene Anschauung an Hand unserer Experimente plausibler darstellen zu können.

Die am längsten sich haltende, auch heute noch vielfach vertretene Theorie der primären Entstehung des Magengeschwürs hat in Rudolf Virchow ihren Begründer. Virchow war der Ansicht, dass der erste Anstoss für die Ulcusentwicklung immer in einer Gefässalteration zu suchen sei, weil, wenn man auch die verdauende Wirkung des Magensaftes als Ursache der fortschreitenden Gewebsnekrose nicht anzweifeln könne, damit das locale Beschränktsein des Ulcus keine Erklärung finde, was nur durch eine primäre Schädigung der Gefässe dem Verständnis nahegebracht werden könne. Eine conditio sine qua non für diese Theorie war die Ansicht, dass normale Magenschleimhaut oder, wie man sich auszudrücken pflegte, eine in ihrer Vitalität nicht gestörte Magenschleimhaut, der fermentativen Wirkung des Magensaftes widerstehe. Diese mehr in allgemeiner Form gefasste Frage vom Widerstand des lebenden Gewebes überhaupt gegen die Fermentwirkung wurde von den Physiologen von jeher lebhaft discutirt. Sie führte bekanntlich schon Hunter zur Aufstellung seines Living principle, das einen berühmten Widerlegungsversuch in dem Froschschenkelexperiment von Claude Bernard gefunden hat. War durch diesen Versuch die Verdauung lebenden Gewebes durch den Magensaft bewiesen, so sah Claude Bernard die Ursache der Nichtverdauung der Magenschleimhaut durch ihr eigenes Ferment in dem Schutz durch das Epithel derselben. Es erschien ihm in seiner fortwährenden Abstossung und Erneuerung als ein Schutzwall gegen das Eindringen der Fermente und er verglich die Magenschleimhaut mit einer impermeablen Porzellanwand, in der die Fermente gleichsam „gefangen wären, nur dazu bestimmt, die Nahrungsstoffe zu verarbeiten". Der Versuch von Claude Bernard fand durch Pavys Untersuchung eine Bestätigung, indem ein in den Magen eingeführtes Kaninchenohr ebenfalls verdaut wurde. Zugleich aber suchte Pavy die Lehre Bernards von der schützenden Wirkung des Magenepithels dadurch zu widerlegen, dass er zeigte, dass grosse künstlich angelegte Schleimhautdefecte in kurzer Zeit wieder zur Heilung gelangen, obwohl sie völlig von Epithel entblösst sind. Pavy stellte so im Anschluss an diese Versuche die Hypothese auf, dass es die alkalische Reaction des circulierenden Blutes sei, die die peptische Wirkung des Magensaftes aufhebe. Diese Theorie hat nun lange Jahre hindurch die Führung in der Ulcuspathogenese übernommen, auch Virchow erkannte sie an. Und erst durch die Sehrwaldschen Untersuchungen wurde sie in ihren Fundamenten erschüttert, indem durch

dieselben klargelegt wurde, dass ein Austausch nach den physikalischen Gesetzen der Diffusion zwischen Salzsäure des Magens und Blutalkali, eine unerlässliche Voraussetzung für die Pavysche Theorie, gar nicht stattfindet. Im Gegenteil, dass sogar das Epithel einerseits das Blut vor Alkaliabnahme und andererseits den Magen vor Säureverlust schützt. Und so dürfte wohl heute die Pavysche Lehre allgemein verlassen sein.

Schon Claude Bernard hatte es in weiteren experimentellen Versuchen wahrscheinlich gemacht, dass für die verdauende Wirkung des Pepsins auf lebendes Gewebe eine primäre Einwirkung der Salzsäure nötig ist. Er fand in Versuchen mit nur Salzsäure (0,3 pCt.) und in solchen mit einem Salzsäurepepsingemisch von derselben Concentration in ersterer eine Anätzung, in letzterem eine Verdauung lebenden Gewebes. Er schloss daraus, dass die Salzsäure die schützende Epidermis bzw. das Epithel zerstöre und darnach das seines Schutzes beraubte Gewebe der Pepsinverdauung anheimfalle. Diese Theorie wurde in den folgenden Jahren von Marchand, Riegel und vor allem experimentell durch Matthes noch erweitert. Matthes legte Hunden grosse Schleimhautdefecte an und fand dieselben nach kurzer Zeit immer vernarbt. Er versuchte dann durch Zuführen von Salzsäure die Heilung dieser Defecte zu verzögern. Jedoch die diesbezüglichen Resultate sind keineswegs überzeugend, da auch hier in den Randpartien der Defecte narbige Heilung auftrat. Ausserdem ging Matthes von falschen Voraussetzungen aus, wie Neumann in einer Kritik von dessen Versuchen eingehend nachweist, indem, wie nach den Untersuchungen Pawlows feststeht, die Mengen Salzsäure, die Matthes seinem Tiere zuführte, viel zu klein waren, um eine Hyperacidität im eigentlichen Sinne hervorzurufen. Und auch die Fermentversuche von Matthes, die den Beweis erbringen sollten, dass lebendes, nicht geschädigtes Gewebe durch eiweissverdauende Enzyme nicht angegriffen wird, können heute nicht mehr voll und ganz aufrecht erhalten werden. Ich werde später noch darauf zurückkommen. Vertrat nun Matthes auf Grund seiner Experimente denselben Standpunkt wie Marchand, dass die Salzsäure überhaupt immer zuerst das Gewebe in seiner Vitalität stören müsste, damit dem Pepsin die Verdauungsmöglichkeit desselben gegeben sei, so drückte sich Matthes betreffs der Aetiologie des Ulcus sehr vorsichtig aus und will für die primäre Entstehung desselben doch meist eine Gefässalteration im Sinne Virchows gelten lassen und die Hyperacidität und Hyperkrinie vor allem für die Chronicität des Ulcus heranziehen.

Aber auch die Virchowsche Lehre der primären Schädigung geriet immer mehr ins Schwanken. Schon Pavy hat im Jahre 1863 versucht, durch Unterbindung von grösseren Magengefässen Ulcera zu erzielen, aber mit negativem Erfolg. Und auch die Experimente von Panum, der Tieren Wachskügelchen in die Femoralis injicierte, konnten keinen Beweis für die Gefässtheorie erbringen, da die Tiere kurz nach den Versuchen an den Folgen von multiplen Embolien zugrunde gingen und im Magen typische Ulcusveränderungen nicht vorhanden waren. Cohnheim versuchte nun, indem er mit einer subtilen Technik Chrombleiaufschwemmungen direct in die Submucosagefässe der Magenschleimhaut



injicierte, zu einem definitiven Resultate zu kommen. Aber auch die dadurch hervorgerufenen Geschwüre zeigten ausgesprochene Heilungstendenz und waren nach drei Wochen vernarbt, so dass schon Cohnheim ausser Circulationsstörungen noch „ein unbekanntes Etwas" für das Zustandekommen des chronischen Ulcus verantwortlich macht. Diese Unsicherheit in der Beurteilung von Gefässerkrankungen für die Pathogenese des Ulcus konnten die ganz vereinzelten sicheren diesbezüglichen anatomischen Befunde von Hauser, Merkel und von Recklinghausen nicht beseitigen, so kam es, dass nun noch andere Momente zur Erklärung herangezogen wurden. Vor allem war es Quincke, der übrigens zuerst das Ulcus als peptisches bezeichnete, welcher Veränderungen in der Säftemasse des Organismus, vor allem die Chlorose, wobei auch an die von Virchow bei derselben festgestellte Enge der Gefässe und vorzeitige fettige Degeneration gedacht war, und die Kachexie für die Chronicität des Ulcus verantwortlich machte. Einen ähnlichen Standpunkt vertrat auch Hoffmann in seinem Lehrbuch der Constitutionskrankheiten. Die Quinckeschen Experimente mit Anlegung eines künstlichen Defectes und nachfolgendem Aderlass waren jedoch nicht eindeutig und wurden schon von Matthes zurückgewiesen, und auch die Versuche von Silbermann, die durch Injection von Pyrogallussäure und Hämoglobin Hämoglobinämie und schwere Gesamtstörungen setzten, konnten einen definitiven Beweis nicht erbringen.

Die Unsicherheit in der Beurteilung organischer Gefässläsionen führten Klebs zu der Hypothese eines Krampfes der Arteriolae und damit einer Ischämie des von ihnen versorgten Gebietes und Axel Key zu einer durch Muskelaction bedingten venösen Stase und dadurch hervorgerufene Schleimhautblutungen als primär ätiologische Momente des Ulcus ventriculi.

Auch die Idee, einem Einfluss von seiten des Nervensystems in der Ulcuspathogenese eine führende Rolle zuzuerkennen, ist schon alt. Ich erinnere nur an die Versuche von Schiff, der mittels Durchschneidung der Thalami optici und Pedunculi cerebri einer Seite schon nach vier Tagen hämorrhagische Infiltrationen und Nekrosen in der Magenschleimhaut auftreten sah. Diese Untersuchungen wurden von Ebstein nachgeprüft und richtig befunden. Ebstein konnte ferner zeigen, dass nach Zerstörung der vorderen Vierhügel, ebenso nach einseitiger Durchschneidung der Medulla oblongata und Halbseitenläsion des Rückenmarks, aber nicht nach völliger Trennung im Halsteile Blutextravasate in der Magenschleimhaut auftreten. Aehnliche Veränderung erhielt er nach Verletzung des Gehörlabyrinths, der Bogengänge und nach Strychnininjectionen. Zu ähnlichen Resultaten kam Ewald. Talma will ferner durch periphere Faradisation des linken durchschnittenen Vagus Ulcera erzeugt haben, während Krehl bei Vagusdurchschneidung nie Veränderungen im Magen fand.

Auch Traumen wurden ätiologisch verantwortlich gemacht, so vor allem von Leube. Es kann auch keinem Zweifel unterliegen, dass in seltenen Fällen ein Ulcus im Anschluss an ein Trauma entstehen kann. Ein solcher Fall wurde von Leube und von Hoffmann mitgeteilt. Auch experimentell wurden diese Verhältnisse nachgeprüft, so auf Veranlassung von Leube durch Ritter.

In derselben Richtung liegen die Versuche, durch thermische, chemische und mechanische Schädigungen Ulcera zu erzielen. So führte Decker Hunden 50° heissen Brei in den Magen ein, und Quincke und Körte suchten durch mechanisch und chemisch herbeigeführte Läsionen chronische Ulcera zu erzielen. Jedoch darf heute so viel als sicher angenommen werden, dass auf derartige Weise experimentell entstandene Ulcera jedenfalls mit dem eigentlichen Ulcus, wie wir es beim Menschen vorfinden, nichts zu tun haben, da sie alle nach kurzer Zeit abheilen.

Schliesslich wäre noch der mykotischen Theorie Nauwerks zu gedenken und der hauptsächlich von französischen Autoren vertretenen Infectionstheorie. Hier gilt aber dasselbe wie oben. Es ist natürlich, dass in vereinzelten Fällen durch embolische Processe ein Magengeschwür entstehen kann. Es ist auch garnicht einzusehen, warum z. B. bei einer Sepsis nicht einmal eine Kokkenembolie in den Magenarterien auftreten sollte, und damit eine Abscessbildung und schliesslich ein Zerfallsherd in der Magenschleimhaut, und es ist auch verständlich, dass in einem Ulcus secundär Bakterien sich entwickeln können. Aber es ist ohne weiteres klar, dass damit absolut kein allgemeiner Analogieschluss für die Pathogenese des Ulcus simplex gegeben ist.

Wir sehen so schon nach dieser nur sehr unvollständigen Anführung der Arbeiten früherer Jahre eine absolute Strittigkeit in der Deutung der experimentellen Resultate, so dass man beinahe sagen kann, soviel Autoren, soviel verschiedene Ansichten, und so ist es erklärlich, dass Neumann noch vor wenigen Jahren in seiner kritischen Abhandlung über die Pathogenese des Ulcus ventriculi resigniert zu dem Schlusse kommt, dass bis jetzt eine einwandsfreie experimentelle Begründung der Ulcusätiologie nicht existiere. Aber auch bei der Durchsicht der neueren Forschungsresultate ist eine Einigung nicht erzielt. Noch hat die Theorie der primären Gefässschädigung viele Anhänger, dazu kommt noch im Anschluss an die Fortschritte medicinisch-chemischen Denkens eine stärkere Betonung der ätiologischen Rolle der Fermente, und vor allem ist es die neurogene Theorie, die in neuester Zeit immer mehr an Boden gewinnt. Es erscheint so der Standpunkt Möllers, eine verschiedene Aetiologie des Ulcus ventriculi anzunehmen, nicht unberechtigt.

Besonders von chirurgischer Seite wurden in den letzten Jahren verschiedene Argumente für die primäre Rolle von organisch bedingten Circulationsstörungen ins Feld geführt, so von v. Eiselsberg, Friedrich und deren Schülern, und vor allem von Payr. Durch Verbrühung und Vereisung von Netzgefässen, durch Injection von Formalin, Dermatolemulsionen usw. in Darm-Netzvenen und die Pfortader ist es Payr gelungen, Embolien und Thrombosen in den Magengefässen hervorzurufen. Die Folgen dieser Embolien bzw. Thrombosen waren Blutungen und hämorrhagische Infarcierungen in den der Circulationsstörung angehörenden Gebieten. Payr legt auch besonderen Wert auf Thrombosen, die auf dem Wege der retrograden Embolie von Netzvenen aus im Magengefässgebiete entstanden sind. Die durch diese Circulationsstörungen hervorgerufenen Gewebsschädigungen führten nun secundär durch die verdauende Wirkung des Magensaftes zu Erosionen bzw. Ulcera der Magenschleimhaut.

20*



Diesen Versuchen von **Payr** ist, wie ich glaube, eine viel zu grosse Bedeutung beigelegt worden. Es soll und kann nicht bestritten werden, dass im Anschluss an Unterleibsoperationen, speciell durch Netzalteration, eine Infarcierung der Magenschleimhaut durch Embolie eintreten kann, und damit die so gefürchtete postoperative Magenblutung. Damit ist aber noch lange nicht bewiesen, dass dieser Vorgang mit der Genese des Ulcus simplex etwas zu tun hat. Selbst wenn sich darnach auch ein Ulcus entwickelt, so ist daran zu erinnern, dass die pathologisch-anatomische Structur des eigentlichen Ulcus pepticum sehr wenig Charakteristisches an sich hat, und dass wahrscheinlich jede intensive Schädigung der Magenschleimhaut mit einer Nekrosebildung ähnlich dem Ulcusdefect reagiert. Auch sind die Versuche **Payrs** zum Teil zu kurzdauernd, um endgültige Schlüsse zu ziehen, denn ein Ulcus, das nach 3 Tagen entstanden ist, kann nach 10 Tagen geheilt sein und ist dann eben nicht in Analogie zum Ulcus simplex zu setzen. Dann sind in den Versuchen **Payrs** hochgradige Veränderungen auch in anderen Organen der Versuchstiere aufgetreten, so vor allem in Leber und Milz, so dass es sich um eine schwere Allgemeinschädigung der Tiere handelte, was ja auch aus dem vielfach frühzeitigen postoperativen Tode der Tiere hervorgeht. Zudem gilt für diese, wie für alle in derselben Richtung ausgeführten Versuche der schon oft gemachte und immer wieder zu betonende Einwand dass, wenn den Circulationsstörungen organischer Natur wirklich diese ätiologische Rolle für das menschliche Ulcus zufiele, man sie doch auch pathologisch-anatomisch finden müsste. Das ist aber keineswegs der Fall, denn es sind nur ganz verschwindend wenig Fälle, die ich oben angeführt habe, in denen dieser Nachweis einwandsfrei erbracht wurde. Wir können deshalb aus den Versuchen **Payrs** nur das entnehmen, dass es möglich ist, durch Alteration der Venen des Pfortadergebietes multiple Embolien und Thrombosen, vor allem auch im Magen hervorzurufen, die speciell dort zu Nekrosen führen können. Damit ist eine experimentelle Erklärung für die oben schon erwähnten postoperativen Magenblutungen gegeben, aber nicht für die Genese des Ulcus simplex ventriculi. Der Streit, ob es sich bei diesen Läsionen der Magenschleimhaut im Anschluss an Netzoperationen vorwiegend um septische Thromben handelt (v. **Eiselsberg**, **Engelhardt** und **Neck**), oder ob eine solche Möglichkeit auch durch aseptische Thromben gegeben ist (**Friedrich** und **Hoffmann**), hat für uns weniger Interesse, dürfte aber durch **Friedrichs** Schüler **Stahmer** im Sinne der aseptischen Thrombose entschieden sein.

Auch in unseren eigenen Versuchen konnten wir nie irgendwelche Veränderungen an den Gefässen nachweisen, und wir glauben deshalb, darin **Aschoff** recht geben zu müssen, dass der Wert, der diesen Veränderungen bisher beigelegt wurde, zu gross bemessen ist. Auch wenn embolische resp. thrombotische Processe gefunden sind, so ist es viel wahrscheinlicher, dass sie secundär entstanden sind. Man kann demgemäss eine primäre organische Gefässläsion für die Aetiologie des Ulcus pepticum als nicht stichhaltig zurückweisen.

Nun zu der neurogenen Theorie des Ulcus ventriculi. Sie hat in neuerer Zeit ihre Hauptvertreter in **Talma** und seinen Schülern gefunden.

Talmas eigene Versuche habe ich oben schon erwähnt. Durch seinen Schüler van Jjzeren wurde diese Versuche einer erneuten Prüfung unterzogen. Er durchschnitt Kaninchen den Vagus subdiaphragmal und erhielt in 50 pCt. der Fälle richtige chronische Ulcera ventriculi. Er erklärt die Entstehung der Geschwüre entsprechend der Lehre Talmas mit einem kurze Zeit nach der Vagotomie auftretenden Krampf speciell der Muscularis mucosae. Zu wesentlich anderen Resultaten kam Dalla Vedova, indem er in allen Fällen von künstlicher Vagusläsion ein negatives Resultat erhielt, dagegen in 5 Fällen mit Zerstörung des Ganglion coeliacum und in 9 Fällen bei Durchschneidung des Nervus splanchnicus magnus positive Ergebnisse hatte. Eine von Donati ausgeführte Nachuntersuchung der Ergebnisse van Ijzerens und Dalla Vedovas ergab in 37 Versuchen ein völlig negatives Resultat. Die Arbeit Donatis wurde mit peinlichster Genauigkeit und einer bis ins einzelne gehenden Technik durchgeführt, so dass ihre negativen Resultate wohl sehr zu beachten sind, und auch durch die später von Lichtenbelt auf Anregung Talmas ausgeführten Versuche nicht entkräftet werden können.

Wir sehen also, dass auch die neueren experimentellen Versuche über die neurogene Entstehung des Ulcus ventriculi gerade so widersprechend sind wie die früheren. Es ist auch garnicht zu verwundern, wenn gerade die Resultate bei subdiaphragmalen Vagusdurchschneidungen, Exstirpationen des Ganglion coeliacum usw. teilweise direct entgegengesetzt verlaufen. Wer sich selbst einmal an Tieren über die diesbezüglichen topographischen Verhältnisse orientiert hat, über die enorme Schwierigkeit einer völligen Isolierung der betreffenden Nerven am lebenden Tier, der kann sich des Eindrucks wohl kaum erwehren, dass die Verschiedenheit der Resultate eben daran liegt, dass die einzelnen Experimentatoren verschiedene Nerven durchschnitten haben oder sie nur unvollständig entfernten, was bei der geflechtartigen Aufsplitterung der Nerven gerade in der Magenregion, besonders beim Hunde, sehr leicht vorkommen kann.

All diese Versuche haben ein Gemeinsames, nämlich dass sie in Anlehnung an die Hypothesen von Klebs und Axel Key eine auf nervösem Wege zustande kommende Contraction der Magenschleimhautgefässe und dadurch bedingte Ischämie, oder eine venöse Stauung durch Muskelcontraction und dadurch bedingte Blutungen in die Schleimhaut annehmen. Ob man dabei eine engere Localisation des nervös bedingten Muskelkrampfes nur in der Muscularis mucosae annimmt, wie Talma, bedeutet keinen principiellen Unterschied. Das Wesentliche jedenfalls bei all diesen Theorien sind die durch nervöse Einflüsse bedingten functionellen Circulationsstörungen und die damit supponierte Ernährungsschädigung der Schleimhaut resp. kleine Blutungen in dieselbe, wodurch eine secundäre Verdauung der Schleimhaut möglich gemacht wird. Von pathologisch-anatomischer Seite hat diese Lehre besonders in Rössle einen Verteidiger gefunden, und von klinischer Seite ist es von Bergmann, der mit seinen Mitarbeitern immer wieder für sie eintritt. Es kann wohl kein Zweifel darüber herrschen, dass die neurogene Theorie, wie sie gerade klinisch von von Bergmann ausgebildet wurde, viel Wahrscheinlichkeit

hat. Denn dass jeder Ulcuskranke in gewissem Sinne Neurotiker ist, das lehrt die tägliche klinische Beobachtung. Was mir aber verfehlt erscheint, ist, dass man aus diesen allgemein nervösen Symptomen unbegründete Rückschlüsse auf functionelle Circulationsstörungen und damit im Zusammenhang stehende kleine Blutungen in der Magenschleimhaut macht, und nun daraus secundär sich das Geschwür entwickeln lässt. Man muss sich doch immerhin sagen, dass der Magen schon normalerweise, vor allem während des Verdauungsgeschäftes, dazu bestimmt ist, die lebhaftesten Contractionen auszuführen, und es ist dabei noch niemand eingefallen, daran zu denken, dass hierbei Circulationsstörungen auftreten könnten, die schwere organische Läsionen im Gefolge hätten. So ist es doch sehr unwahrscheinlich, dass ein Organ, das von Natur aus sozusagen Contractionsorgan ist, auf eine vermehrte Peristaltik sofort mit einer Insufficienz seiner Gefässregulatoren und mit Blutungen reagiert. Und dass selbst bei directester Inangriffnahme dieser Gefässregulatoren keine dauernden Schädigungen eintreten, das lehren die Versuche von Suzucki mit Adrenalininjectionen, die keine richtige Geschwürsbildung hervorrufen konnten, und vor allem die Adrenalinexperimente Licinis. Er spritzte die Lösung direct in die Magenwand und erhielt Nekrosen, die sofort heilten, auch bei doppelseitiger Vagotomie und Exstirpation des Plexus coeliacus; dagegen erhielt er bei derseben Versuchsanordung Geschwüre, wenn er die Tiere künstlich zum Erbrechen brachte. Wir werden auf diese Tatsache, die uns wichtig erscheint, später noch zurückkommen.

Es wäre auch, wenn diese Theorie nervös bedingter functioneller Circulationsstörungen richtig wäre, garnicht einzusehen, warum das grosse Heer der eigentlichen Magenneurotiker mit ihrer vermehrten Magenperistaltik und ihren Spasmen keine Geschwüre bekommen. Und schliesslich ist der Darm in dieser Hinsicht genau in derselben Lage wie der Magen. Wir beobachten hier aber sehr selten derartige Blutungen, wie überhaupt im Organismus solche Blutungen auf functioneller, rein nervöser Basis sehr zweifelhaft sind. Warum sollte gerade der Magen diese Ausnahmestellung einnehmen? Wir werden am Schluss unserer Arbeit darlegen, in welcher Weise an Hand unserer Experimente das neurogene Moment in der Ulcusgenese verwertbar ist.

Auf die zuerst von Frentzel aufgestellte Theorie der Ferment- und Antifermentwirkung, die dann in den Arbeiten von Weinland eine Stütze fand und in neuerer Zeit von Katzenstein wieder aufgenommen wurde, kommen wir gleich zurück.

Wir wollen nun mit der Deutung unserer eigenen Versuche beginnen.

Ich glaube, durch meine Versuche bewiesen zu haben, dass dem Pankreassecrete ein wesentliche Rolle in der Ulcusgenese zuzusprechen ist. Es wäre sonst absolut nicht verständlich, wie durch eine artificielle Pylorusinsufficienz, wodurch die günstigsten Bedingungen für einen dauernden Rückfluss des Pankreassaftes gegeben sind, bei geeigneter Ernährung immer experimentell richtige Ulcera sich erzeugen lassen. Es wäre weiterhin unverständlich, warum diese Ulcera nicht entstehen, wenn man bei bestehender Insufficienz, also bei gleichbleibendem Rückfluss des Darminhalts, die Nahrungszufuhr in der Weise abändert, dass eine mög-



lichst ausgiebige Salzsäureproduction und damit Inactivierung des proteolytischen Pankreasferments eintritt (siehe Hund 6 und 7), und ebenso, dass diese Ulcerabildung ausbleibt, wenn die Pankreasausführungsgänge unterbunden sind (siehe Hund 8 und 9).

Diese Versuche sind wohl ein eindeutiger Beweis für die ursächliche Beziehung des Trypsins zur Entstehung des Ulcus ventriculi, umsomehr als es mir auch gelang, durch reine Trypsinfütterung typische Ulcera hervorzurufen.

Es galt seither als eine feststehende Tatsache, dass das Ulcus ventriculi als Endresultat der verdauenden Wirkung des Magensaftes auf die zum Teil ätzende, zum Teil fermentative Wirkung des Salzsäurepepsingemisches zurückzuführen sei, so entstand auch die von Quincke zuerst eingeführte Bezeichnung des Ulcus als „Ulcus pepticum". Ich habe nach Abschluss meiner Versuche versucht, mich möglichst eingehend in der Ulcus-Literatur, soweit es eben bei dem heutigen Umfang derselben möglich ist, zu orientieren und konnte nur in einer der früheren Arbeiten von Boldyreff, die das Studium des Rückflusses des Darminhalts in den Magen zum Gegenstand hat, die ganz unbestimmte Vermutung ausgesprochen finden, dass darin vielleicht auch ein Factor für die Aetiologie des Ulcus ventriculi zu suchen sei.

Die Annahme der Salzsäurepepsinaetiologie des Ulcus gilt, wie gesagt, auch heute noch als ein noli me tangere, und man muss sich darüber umsomehr wundern, als doch gerade in den letzten Decennien durch die grundlegenden Untersuchungen Pawlows und seiner Schüler einwandfrei nachgewiesen wurde, dass die Anwesenheit von Darmfermenten im Magen zu den physiologischen Erscheinungen gehört. Vor allem waren es die interessanten Untersuchungen Boldyreffs, die darlegten, dass beim Tiere der Rückfluss von Galle, Pankreassecret und Darmsaft in den leeren Magen periodisch und absolut gesetzmässig verläuft. Und auch Pawlow selbst hat sich auf Grund eigener Untersuchungen dahin geäussert, dass die Dünndarmverdauung zum Teil in den Magen verlegt werden könne. Diese grundlegenden Versuche sind aber bis jetzt für die Ulcusgenese garnicht herangezogen worden, obwohl die Resultate derselben, wie aus den Boasschen Untersuchungen hervorgeht, auch für den Menschen Gültigkeit haben dürften.

Und wenn man sich nun die experimentellen Argumente, die für die Salzsäurepepsintheorie eintraten, ansieht, so steht es damit genau wie mit den schon oben erörterten vielfach angeschuldigten Circulationsstörungen, sie alle sind nicht in der Lage, einen einwandsfreien und stichhaltigen experimentellen Beweis für die Ulcusgenese zu liefern. Ich bin auf die früheren diesbezüglichen Versuche von Matthes schon oben eingegangen. Aber auch die neueren Versuche von Fibich konnten diese Sachlage nicht ändern. Und wenn Katzenstein in neuester Zeit unter Aufnahme von Ideen von Frentzel und Weinland es wieder versuchte, den Ausgangspunkt der Ulcusätiologie in eine Störung der Relation von Pepsin zu Antipepsin zu verlegen, so scheint mir damit wenig erreicht. Denn es ist dadurch absolut keine Erklärung für das locale Auftreten des Ulcus gegeben und es besteht nach wie vor der



schon von **Matthes** gegen die **Frentzel**sche Idee geäusserte Einwand, dass man dann jeder Zelle die Fähigkeit zuschreiben müsste, eine grössere Anzahl von Antifermenten zu producieren, was physiologisch unwahrscheinlich sei. Aber auch der chemische Begriff des Antipepsins ist heute noch absolut unklar, da es noch sehr fraglich ist, ob hierbei nicht reine Ablenkungsphänomene mitspielen. Wir wissen, dass das sogenannte Immunitäts-Antipepsin etwas anderes ist wie das normal in der Magenschleimhaut vorkommende, und wir wissen ebenfalls, dass das Antipepsin gar kein echter Antikörper im Sinne der **Ehrlich**schen Lehre ist. Damit ist aber eine weitere Erklärungsschwierigkeit für die locale Ulcusgenese durch mangelndes Antipepsin gegeben. Zu alledem kommen noch klinische Beobachtungen. Wir wissen heute, dass die Frage der Hyperacidität beim Ulcus sehr viel von ihrer früheren Prägnanz verloren hat. Denn darüber kann gar kein Zweifel mehr sein, dass in einer grossen Anzahl von Ulcusfällen normale oder subacide Säurewerte vorhanden sind, und dass es auch Ulcusmägen gibt, in denen freie Salzsäure nicht nachweisbar ist. Für alle diese Fälle, und das ist gewiss keine kleine Anzahl, versagt die Salzsäurepepsintheorie. Es ist überhaupt nach den Untersuchungen von **Pawlow** und **Bickel** wahrscheinlich, dass ein eigentlich hyperacider Zustand im Magen garnicht existiert und dass das, was wir seither klinisch als Hyperacidität ansprachen, durch eine Supersecretion ersetzt werden muss. Und dass diese Supersecretion beim Ulcus als secundäres Reizsymptom betrachtet werden muss, wird heute wohl allgemein angenommen. Es sind aus diesen Gründen die früheren Statistiken über Säurewerte sehr mit Vorsicht zu bewerten, da die Ulcusdiagnose vor der Zeit des Röntgenverfahrens vielfach unsicher war und wohl viele reine Neurosen unter der Diagnose Ulcus figurierten. Es mehren sich auch immer mehr die Beobachtungen, die diese früheren Aciditätsbestimmungen beim Ulcus unter Berücksichtigung der modernen Untersuchungsmethoden und Anschauungen über den Magenchemismus als irrig zurückweisen. Eine durch **Plaut** ausgeführte Zusammenstellung aller Ulcusfälle der hiesigen Klinik in den letzten 3 Jahren, und zwar wurden nur die Fälle, die einwandsfrei röntgenologisch festgestellt waren, verzeichnet, ergaben sogar nur 29 pCt. mit sogenannter Hyperacidität. Und auch in diesen Fällen mit Hyperacidität waren die Säurewerte nicht höher wie bei vielen anderen nicht ulcuskranken Patienten. Wir sehen also, dass die Theorien, die eine ausschliessliche Salzsäurepepsinwirkung zur Grundlage haben, ein sehr schwaches Fundament aufweisen.

Nun zu einer weiteren Frage, die wir früher schon kurz gestreift haben. Wird die lebende Magenschleimhaut durch Fermente verdaut? Fanden die bekannten bejahenden Experimente von **Claude Bernard** und **Pavy** durch **Frentzel** eine Bestätigung, so erbrachten die Versuche von **Matthes** eine völlige Widerlegung derselben. Und auch die neueren diesbezüglichen Untersuchungen sind widersprechend. So wurden durch **Katzenstein**, **Wullstein** und **Kathe** der **Claude Bernard**sche Versuch bejaht, durch **Neumann**, **Licini**, **Hotz** und **Kawamura** verneint. Bei der technischen Schwierigkeit der Versuchsanordnung in den letztgenannten Arbeiten ist die Differenz in den Resultaten erklärlich, zudem



scheint mir ein Umstand wenig berücksichtigt, das gilt besonders für die Experimente von Matthes, nämlich das Optimum der Fermentreaction, da in keinem dieser Versuche die chemische Reaction des Mediums und das Auftreten von Abbauproducten genügend beachtet ist, wodurch event. eine weitere Fermentwirkung maskiert werden konnte. Wir können so nach den vorliegenden Tatsachen zu urteilen, die obige Frage nur als unentschieden betrachten. Weitere Untersuchungen sind in dieser Hinsicht dringend nötig. Jedenfalls aber können wir heute die Möglichkeit einer Verdauung lebenden Gewebes durch Fermente unter bestimmten Bedingungen nicht strikte verneinen. Unsere Kenntnisse der Fermentchemie sind noch zu lückenhaft, und solange wir noch nicht in der Lage sind, die Fermente chemisch rein darzustellen, wird wohl die obige Frage kaum exact beantwortet werden können.

Wohl aber können wir eine andere Frage in specieller Hinsicht auf unsere eigenen Versuche präciser fassen, das ist die Giftigkeit der Fermente. Wenn eine solche vom Pepsin bis jetzt wenigstens mit Sicherheit nicht nachgewiesen ist, so steht nach den zurzeit vorliegenden Untersuchungen die Giftigkeit des Gesamttrypsins sicher. Und zwar scheint sich diese Giftigkeit des Pankreassaftes weniger auf das eigentliche Ferment, sondern auf ein in dem Saft enthaltenes hämorrhagisch wirkendes Gift zu beziehen. Es ist dies durch die Untersuchungen von Rosenbach einwandsfrei nachgewiesen. Er konnte zeigen, dass es unter Einwirkung dieses gefässerweiternd wirkenden Pankreassaftgiftes zu kleinen capillären Blutungen kommt. Diese Tatsache scheint mir bislang viel zu wenig beachtet worden zu sein, denn sie gibt uns eine Erklärung auf Vorgänge in der Ulcuspathogenese, die seither einer solchen entbehren mussten.

Wenn wir jetzt wieder zu den Ergebnissen unserer eigenen experimentellen Versuche zurückkehren, so erinnern wir uns wieder der in unseren Protokollen vielfach verzeichneten kleinen Schleimhautblutungen. Es kommt für uns jetzt die obige Frage der Verdauung lebenden Gewebes durch Fermente garnicht mehr in erster Linie in Betracht. Wir können diese kleinen Schleimhautblutungen ungezwungen auf die Wirkung des in dem rückfliessenden Pankreassafte enthaltenen gefässdilatativ wirkenden Giftes beziehen. Wir können sie so absolut in Analogie zu den von Rosenbach durch dieses hämorrhagisch wirkende Pankreasgift experimentell in der Froschzunge hervorgerufenen Blutungen setzen. Auch die Localisation dieser Blutungen im Antrum pylori spricht für diese Ansicht. Es kommt infolge dieser Giftwirkung zunächst zu Reizungen der Schleimhaut mit Erweiterung der Gefässe und damit zu Ernährungsstörungen der Schleimhaut. Bei stärkerer Einwirkung entstehen kleine capilläre Blutungen entsprechend den Versuchen Rosenbachs. Dass auf einer derart geschädigten Schleimhaut eine verdauende Fermentwirkung Platz greifen kann, dürfte wohl allgemein zugegeben werden. Es scheint mir diese Erklärung für die in unseren Versuchen und auch sonst häufig beobachteten Blutungen und hämorrhagischen Erosionen plausibler, wie die durch nichts bewiesene, oben schon erwähnte Circulationsstörungen auf neurogener Basis, umso mehr, als die Möglichkeit des Rückflusses des Pankreassaftes in den Magen durch die Pawlow-Boldyreffschen

Untersuchungen gesichert ist. Und ich glaube auch durch meine eigenen Versuche einen experimentellen Beweis für diese Annahme gegeben zu haben, denn ich habe diese Blutungen immer nur bei Hunden mit Pylorusinsufficienz erhalten, abgesehen von dem Trypsinfütterungsversuch. Das scheint mir auch der Grund für die Häufigkeit dieser Erosionen bei Neugeborenen. Nicht das mechanische Moment des Brechaktes ist die Ursache der Blutung, sondern der damit verbundene Rückfluss des Pankreassecretes. In derselben Weise dürften die obenerwähnten Versuche Licinis zu erklären sein.

Ich möchte noch auf eine weitere Beobachtung, die auch von Boldyreff in seinen Versuchen gemacht wurde, hinweisen. Man findet bei Hunden mit Trypsinfütterung im Magen fast immer die Zeichen einer acuten Entzündung. Ich habe in einem diesbezüglichen Versuche einem Hunde 200 ccm einer 2 proc. wässerigen Trypsinlösung (Merck) in den Magen eingeführt und fand nach 6 Stunden eine hochgradige acute Gastritis. Mir scheint dieser Befund für die Aetiologie mancher Gastritisformen nicht unwichtig, da ja die Möglichkeit, grössere Mengen rückfliessenden Pankreassaftes im Magen vorzufinden, immer gegeben ist. Es scheint mir diese Frage aber auch noch in anderer Hinsicht von Bedeutung, und zwar für die Beurteilung der Rolle der Gastritis in der Ulcuspathogenese. Man braucht sich die Wirkung des Pankreassaftes nicht so extrem vorzustellen wie in dem oben angegebenen Versuche, der absichtlich in dieser Weise, um intensive Ausschläge zu erhalten, gemacht wurde. Man kann sich aber eine solche acute Gastritis auch in einem kleinen circumscripten Bezirke der Schleimhaut vorstellen. Man kann sich auch vorstellen, dass es in den obenerwähnten Rosenbachschen Versuchen bei längerer Dauer zu Entzündungserscheinungen gekommen wäre. Wir sind also der Ansicht, dass es durch längere und intensive Einwirkung dieses hämorrhagischen Pankreasgiftes wohl auch zu einer Entzündung der Magenschleimhaut in kleinen Bezirken kommen kann, und dass diese vielleicht als ein weiterer Folgezustand dieser obigen kleinen Blutungen zu betrachten wäre, so dass ich auf Grund dieser auch durch experimentelle Versuche gestützten Anschauung die alte Cruveilhiersche Theorie von der Bedeutung der Gastritis für die Ulcusgenese nicht so ganz zurückweisen möchte, wie es von Nauwerck geschehen ist.

Wie kommt es nun zu der bekannten Localisation der Ulcera, vor allem in der Gegend der kleinen Curvatur und der Pylorusnähe? Es ist wohl verständlich, dass der Rückfluss des Pankreassaftes vor allem in dem physiologischerweise an der kleinen Curvatur gebildeten Magensulcus stattfindet, so dass damit die Prädilection der kleinen Curvatur für die Entstehung der Ulcera eine plausible Erklärung findet. Das lässt uns zugleich die Frage nach der Wirksamkeit des Pankreassaftes, die an eine alkalische bzw. neutrale Reaction gebunden ist, im Magen erörtern. Wir haben oben schon darauf hingewiesen, dass die Hyperacidität beim Ulcus keineswegs häufig ist. Wir haben ferner auseinandergesetzt, dass der Rückfluss des alkalischen Pankreassaftes eine häufige Erscheinung ist. Wir werden dementsprechend gerade in der Pylorusgegend vielfach eine



schwach saure bzw. neutrale bis schwach alkalische Reaction annehmen können. Das bestätigen auch die neueren experimentellen Untersuchungen. Es sind aber auf diese Weise die Bedingungen für eine fermentative Wirkung des Pankreassaftes leicht gegeben. Berücksichtigen wir dementsprechend noch den Einfluss der Nahrung — ich erinnere in dieser Hinsicht wieder speciell an die Pawlowschen Fütterungsversuche mit Fetten, die immer einen reichlichen Rückfluss von alkalischem Pankreassaft hervorrufen, ich erinnere weiter, dass je nach Zusammensetzung der Nahrung die Bindungsfähigkeiten freier Salzsäure in grossen Grenzen variieren können — wenn wir das alles in Betracht ziehen, so kann man sich den Magen, bezogen auf seine Schleimhaut, als ein recht compliciertes elektrolytisches System mit rasch wechselnder Ionenconcentration vorstellen. Und wir werden, je mehr sich die Neutralisationszone cardiawärts verschiebt, desto mehr auch die Möglichkeit einer Ulcusentstehung in diesen Regionen zugeben müssen. Ganz allgemein wird sich ein Ulcus überall da entwickeln können, wo die für das Pankreasferment optimale Ionenconcentration sich findet, vorausgesetzt, dass eine genügende Menge activen Pankreassaftes zurückgeflossen ist. Diese Bedingungen werden sich nach unseren obigen Ausführungen am häufigsten an der kleinen Curvatur in Pylorusnähe finden müssen. Bedenkt man weiter, dass in den tiefen Schleimhautfalten besonders eine günstige Bedingung für ein Festhaften und eine geschützte Wirksamkeit dorthin zurückgeflossenen alkalischen Pankreassecretes gegeben ist, und auch das symmetrische Auftreten von Ulcera durch directe Contractionsberührung von fermentfreier mit einer fermentbehafteten Fläche erklärbar ist, so wird man das localisierte Auftreten der Ulcera auf Grund dieser unserer Anschauung verständlich finden.

Wir möchten so auch einem weiteren Gedanken Ausdruck verleihen, dass die secundäre Hyperacidität bzw. Supersecretion in dieser Hinsicht auch vom entgegengesetzten Standpunkte betrachtet werden kann. Ich sehe in diesem secundären Auftreten eines gesteigerten sauren Magensaftes eine Abwehrmassregel des Organismus, um die Wirkung proteolytisch organfremder Pankreasfermente zu zerstören. Dass dies auch bei saurer Reaction oft nicht gelingt, könnte in dem Schutze, den die tiefen Schleimhautnischen zurückgebliebenem alkalischen Pankreassaft gewähren, liegen.

Wir möchten betonen, dass wir unter Trypsin das Gesamttrypsin verstehen, also nicht nur das eigentlich proteolytische Ferment des Pankreassaftes, die Tryptase, sondern auch die zweifelsohne in ihm enthaltenen Peptasen. Ich glaube, es liegt darin auch ein gewisser Vorteil für die Beurteilung der Ulcusentwicklung. Es erscheint mir nämlich fraglich, ob die schweren Zerstörungsprocesse, wie wir sie beim Ulcus ventriculi finden, chemisch durch Pepsinwirkung allein erklärt werden könnten. Ich glaube, man nimmt hierfür einwandsfreier eine Summe von Fermentwirkungen an, wie sie eben in dem Pankreassaft durch die Anwesenheit von genuine Eiweisskörper und Polypeptid spaltenden Fermenten geboten wird. Vielleicht liegt in dieser verschiedenartigen Fermentwirkung, die vielfach einer gegenseitigen Unterstützung bezüglich des Abbaues gleichkommt, eine der Bedingungen der Chronicität des



Ulcus. Und ich möchte hier noch betonen, dass es garnicht nötig ist, dass man auf Grund dieser Vorstellung beim Ulcuskranken eine vermehrte Menge Trypsin im Magen auffinden muss, denn es genügt meiner Ansicht nach vollkommen, dass eine bestimmte Menge activen Saftes an einer circumscripten Schleimhautstelle günstige Bedingungen vorfindet, dabei kann die übrige Trypsinmenge ruhig zerstört werden.

Nun zur neurogenen Componente der Ulcusgenese. Ich habe früher schon erwähnt, dass mir die Annahme neurogener Circulationsstörungen für die Ulcusätiologie zu unbegründet erscheint. Ich glaube vielmehr, dass das neurogene Moment, das sicher vorhanden ist, in einem ganz anderen Punkt zu suchen ist. Wir sind zwar über die Innervation des Magens noch unklar unterrichtet, aber es scheint mir, auch in Anbetracht der eingangs erwähnten klinischen Beobachtungen, die mich ja zur ganzen Fragestellung dieser Arbeit geführt haben, nicht unwahrscheinlich in allen diesen Fällen eine labile Innervation des Pylorus anzunehmen, und zwar in der Weise, dass eine functionelle Minderwertigkeit des Schliessmuskels daraus resultiert, und damit ein häufigerer Rückfluss von Duodenalinhalt in den Magen zustande kommt. Ich bin zur Zeit mit diesbezüglichen experimentellen Untersuchungen beschäftigt. Ein Pylorospasmus scheint mir keine Contradictio für diese Ansicht zu sein, denn es kommt darauf an, welche Muskelschicht vor allem spastisch contrahiert ist. Es wäre denkbar, dass durch einen Spasmus der Längsmusculatur einfach ein starres Lumen entstünde, das wohl geeignet wäre, Darmsaft in grösseren Mengen rückfliessen zu lassen. Es ist nicht unmöglich, dass bei diesen nervösen Störungen auch eine secretorische Beeinflussung des Pankreas und Magens auf rein neurogenem Wege eine Rolle spielt. Das ist natürlich eine Ansicht, die wohl schwer zu beweisen, aber wie ich glaube, sehr wohl discutabel ist. Es fällt in solchen Fällen sicher auch noch eine vermehrte neurogen bedingte antiperistaltische Bewegung des Duodenums in die Wagschale, wodurch die Rückflussbedingungen noch erleichtert werden.

Im Sinne der obigen Ausführungen scheinen mir auch die Experimente Lichtenbelts zu deuten zu sein, der durch Vagusdurchtrennung nichts anderes bewirkte wie eine teilweise Pylorusinsufficienz und damit einen Rückfluss von Pankreassecret. Dafür spricht auch, dass er die besten Resultate erhielt, wenn der Magen seiner Tiere geringe Säurewerte zeigte. Nach alledem erkennen wir der neurogenen Componente in dem eben von uns auseinandergesetzten Sinne die primäre Rolle in der Ulcusätiologie zu.

Ich möchte noch darauf hinweisen, man könnte mir einen solchen Einwand machen, dass der günstige Einfluss der Gastroenterostomie auf ein bestehendes Ulcus, der übrigens nach den experimentellen Untersuchungen Clairmonts im Gegensatz zu denen Fibichs nicht so sicher ist, mit meiner Theorie nicht im Widerspruch steht. Denn zweifelsohne spielt der Wegfall des mechanischen Momentes dadurch, dass ein Teil des Speisebreies durch die künstliche Oeffnung abfliesst und das Geschwür dadurch weniger mechanisch irritiert wird, eine Rolle, ausserdem ist aber vor allem dem rückfliessenden Darmsaft die Möglichkeit einer raschen



Rückkehr in den Darm gegeben. Zudem erscheint es mir fraglich, ob in solchen Fällen, in denen die Gastroenterostomie gut functioniert, nicht Störungen der Pankreassecretion auftreten.

Auch die Gundermannschen Experimente der Erzeugung von Ulcera durch teilweise Ausschaltung von Leberpartien und Injection von Leberextracten scheinen mir nichts Gegenteiliges zu bringen, denn erstens ist dabei eine Schädigung der Pylorusfunction keineswegs auszuschliessen und zweitens wissen wir, dass durch Injection von Leberextracten die Pankreassecretion intensiv angeregt wird.

Nun noch einige Worte zur Frage der Chronicität des Ulcus. Sie ist zum guten Teile in der ganzen Beweisführung für meine Theorie schon gegeben worden. Es ist leicht einzusehen, dass auf Grund meiner Anschauung, solange die neurogene Pylorusinsufficienz und damit der vermehrte Rückfluss von Pankreassaft besteht, die deletäre Wirkung weiter fortschreiten kann. Es ist kein Grund vorhanden, diesem Zustand eine bestimmte zeitliche Grenze zu setzen, ebensowenig einen etwaigen Rückfall dieser Erscheinungen auszuschliessen. Es ist in dieser Hinsicht interessant, dass Katzenstein nachweisen konnte, dass Trypsin in saurer Lösung vielfach nur inactiviert wird und nach längerer Zeit noch durch Hinzufügen von Alkali wieder wirksam gemacht werden kann. Ich habe oben auch schon auf einen eventuellen diesbezüglichen Einfluss von mehreren Fermenten im Pankreassafte mit verschiedenen fermentativen Angriffspunkten hingewiesen. In zweiter Linie besteht aber sicher der von Aschoff vertretene Standpunkt der mechanischen Schädigung des Geschwürs durch die reibende und schiebende Wirkung der Ingesta zu Recht. Und ich glaube, dass gerade in der dadurch sich ausbildenden Trichterform des Geschwürs mit seiner darin naturgemäss gegebenen Säftestagnation eine weitere günstige Bedingung für das deletäre Wirken des alkalischen Pankreassaftes gegeben ist, so dass in einer solch schützenden Nische eine alkalische bzw. neutrale Reaction für die Trypsinwirkung auch bei Wiedereinsetzen der Säureproduction längere Zeit bestehen kann, sicher aber so lange, bis die alkalische Rückflusswelle wieder einsetzt. Tritt natürlich die defensive Säurewirkung in vermehrter Menge und längere Zeit hindurch auf, dann wird das proteolytische Ferment vernichtet und das Ulcus heilt.

Wenn wir nun am Schlusse unserer Arbeit angelangt sind, so möchten wir unsere Resultate nochmals kurz zusammenfassen:

1. Es ist uns gelungen, experimentell durch eine operativ erzeugte Pylorusinsufficienz und durch Trypsinfütterung bei Hunden Ulcera ventriculi zu erzeugen. Diese Ulcera bieten uns alle Entwicklungsstadien von der einfachen hämorrhagischen Erosion bis zum eigentlichen Ulcus chronicum, und sie zeigen auch in ihrer histologischen Structur dieselben Charakteristica, wie sie uns die menschliche Pathologie lehrt.
2. Es wurde nachgewiesen, dass diese Ulcera nur durch die verdauende Wirkung des rückfliessenden Pankreassecretes erklärt werden können, also als Ulcera tryptica anzusprechen sind. Es wurde ge-



zeigt, dass sich die erste Wirkung des Gesamttrypsins auf die Schleimhaut in einer Reizung und in damit in Zusammenhang stehenden kleinen Blutungen in dieselbe documentiert, und dass diese Wirkung mit dem im Pankreassaft schon lange bekannten zu Hämorrhagien führenden Gifte in ursächlicher Beziehung steht. Auf Grund dieser Schleimhautschädigung findet die weitere tryptische Verdauung derselben statt. Es wird nachgewiesen, dass die Bedingungen zum Zustandekommen der für die Trypsinwirkung erforderlichen optimalen Ionenconcentration im Magen leicht eintreten können unter der Annahme einer auf neurogenem Wege entstandenen Pylorusinsufficienz. Es lässt sich auf Grund dieser Theorie unschwer die localisatorische Eigenart und die Chronicität der Geschwüre erklären.

3. Der im Tierexperiment künstlich hervorgerufenen Pylorusinsufficienz wird in der menschlichen Pathologie eine neurogene Pylorusinsufficienz gegenübergestellt, die einen häufigeren und verstärkten Rückfluss des Pankreassaftes ermöglicht. In dieser neurogenen Pylorusinsufficienz wird das primäre Moment in der Aetiologie des Ulcus trypticum erblickt, wobei unentschieden bleibt, ob dabei nicht auch noch secretorische Anomalien gerade vonseiten des Pankreas eine unterstützende Rolle spielen.

Ich glaube auf Grund meiner Experimente zu diesen Schlussfolgerungen berechtigt zu sein und hoffe, damit manche Unklarheiten in der Aetiologie des Ulcus ventriculi beseitigt zu haben, oder doch wenigstens durch diese experimentell fundierte Theorie einen Versuch der Klarlegung der so vielumstrittenen Frage der Ulcusgenese gegeben zu haben.

Ich möchte betonen, dass die obigen Ausführungen vor allem im Hinblick auf meine eigenen Versuche gedacht sind und zu ihrer Erklärung dienen sollen. Die Möglichkeit der Uebertragung dieser Versuchsresultate in ihrer Deutung als ätiologischer Factor für manche Fälle von Ulcus ventriculi der menschlichen Pathologie erscheint jedoch, wie ich glaube, nicht so sehr unwahrscheinlich, umsomehr wenn man sich auf den Standpunkt einer verschiedenartigen Aetiologie des menschlichen Ulcus stellt. Ein definitives Urteil ist mir hierüber zurzeit noch nicht möglich, es muss noch weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, welche ätiologische Rolle das Ulcus trypticum beim Menschen spielt.

Literatur.

1. Aschoff, Ueber die mechanischen Momente in der Pathologie des runden Magengeschwürs. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 38.
2. Derselbe, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 3. Aufl. Jena 1913.
3. v. Bergmann, G., Das spasmogene Ulcus pepticum. Münchener med. Wochenschr. 1913. 60. Jahrg.
4. Bickel, Experimentelle Untersuchungen über Magensaftsecretion beim Menschen. Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 1323.
5. Derselbe, Ueber die Pathologie und Therapie der Hyperchlorhydrie. Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 1201.
6. Boas, Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. 1907.

7. Boas, Ueber Darmsaftgewinnung beim Menschen. Centralbl. f. klin. Med. 1889. Nr. 10.
8. Boldyreff, Der Uebertritt des natürlichen Gemisches Darmsaft und Galle in den Magen. Arch. f. d. ges. Phys. 1908. Bd. 121.
9. Derselbe, Einige neue Seiten der Tätigkeit des Pankreas. Ergebn. d. Physiol. 1911. 11. Jahrg.
10. Clairmont, Ueber das experimentell erzeugte Ulcus ventriculi und seine Heilung durch Gastroenterostomie. Arch. f. klin. Chir. Bd. 86. S. 1.
11. Claude Bernard, Leçons de Physiologies expérimentales. Paris 1859.
12. Cohnheim, Untersuchungen über die embolischen Processe. Berlin 1879.
13. Derselbe, Vorlesungen über allgemeine Pathologie.
14. Donati, Ueber die Möglichkeit, das Magengeschwür durch Läsion der Magennerven hervorzurufen. Arch. f. klin. Chir. 1904. Bd. 73.
15. Ebstein, Experimentelle Untersuchungen über das Zustandekommen von Blutextravasaten in der Magenschleimhaut. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874. S. 183.
16. v. Eiselsberg, Ueber Magen- und Duodenalblutungen nach Operationen. Arch. f. klin. Chir. 1899. Bd. 59.
17. Engelhard und Neck, Veränderungen in Leber und Magen nach Netzabbindungen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1901. Bd. 58.
18. Ewald, Deutsche Klinik am Eingang des XX. Jahrhunderts. Bd. 5. Das Magengeschwür.
19. Fibich, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Gastroenterostomie auf das Ulcus ventriculi. Arch. f. klin. Chir. 1906. Bd. 79.
20. Gundermann, Ueber die experimentelle Erzeugung von Magengeschwüren. 24. Congr. d. Deutschen Ges. f. Chir. 1913.
21. Hauser, Das chronische Magengeschwür. Leipzig 1883.
22. Hoffmann, Studien über die Folgen von Netzabbindungen und -alterationen auf Leber und Magen. Inaug.-Diss. Leipzig 1900.
23. Hotz, Versuche über die Selbstverdauung des Magens und Darms. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 21. H. 1.
24. van Ijzeren, De Pathogenese van de kronische Maagzweer. Weekblad van Heet Neederl. Tiydschr. voor Geneesk. 1901.
25. Kawamura, Zur Frage der Verdauung lebenden Gewebes im Magen, zugleich ein Beitrag zur Pathogenese des runden Magengeschwürs. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1913. Bd. 26. H. 3.
26. Kathe, Zur Frage der Verdauung lebenden Gewebes. Berliner klin. Wochenschr. 1908. S. 1749.
27. Katzenstein, Ueber die Aenderung des Magenchemismus nach Gastroenterostomie und der Einfluss dieser Operation auf Ulcus und Carcinoma ventriculi. Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 95 u. 138.
28. Derselbe, Der Schutz des Magens gegen Selbstverdauung nebst einem Vorschlag zur Behandlung des Ulcus ventriculi. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 39.
29. Derselbe, Beiträge zur Entstehung des Magengeschwürs. Arch. f. klin. Chir. 1913. Bd. 100 u. 101.
30. Key, Axel, Ueber die Entstehung des Magengeschwürs. Nord. Med. Ark. 1871. III. 1.
31. Klebs, Handbuch der pathologischen Anatomie. 1868.
32. Körte, Zur Lehre vom runden Magengeschwür. Inaug.-Diss. Strassburg 1875.
33. Krehl, Ueber die Folgen der Vagusdurchschneidung. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1892. Suppl.
34. Leube, Ulcus ventriculi traumaticum. Centralbl. f. klin. Med. 1886.
35. Derselbe, Diagnostik innerer Krankheiten. 8. Aufl. 1911.
36. Lichtenbelt, Die Ursachen des chronischen Magengeschwürs. Jena 1912.



37. Licini, Ueber die experimentelle Erzeugung von Magengeschwüren. Beitr. z. klin. Chir. 1912. Bd. 79.
38. Matthes, Untersuchungen über die Pathogenese des Ulcus ventriculi rotundum und über den Einfluss von Verdauungsenzymen auf lebendes und totes Gewebe. Beitr. z. path. Anat. u. allg. Pathol. 1893. Bd. 13.
39. Möller, Die Pathogenese des Ulcus ventriculi mit besonderer Berücksichtigung der neueren experimentellen Ergebnisse. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1911. Bd. 7.
40. Nauwerck, Mykotisch-peptisches Magengeschwür. Münchener med. Wochenschr. 1895. Bd. 42.
41. Derselbe, Gastritis ulcerosa chronica. Ebenda. 1897. S. 955.
42. Neumann, Ueber peptische Magengeschwüre, postmortale und pseudovitale Autodigestion. Virchows Archiv. 1906. Bd. 184.
43. Panum, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Embolie. Virchows Archiv. 1862. Bd. 25.
44. Pavy, On gastric erosion. Guys Hosp. Rep. 1868. XIII.
45. Derselbe, Ueber die lösende Einwirkung des Magensaftes auf das Gewebe lebender Tiere. Ebenda. II.
46. Payr, Beiträge zur Pathogenese, pathologischen Anatomie und radicalen operativen Therapie des runden Magengeschwürs. Arch. f. klin. Chir. 1910. Bd. 93.
47. Derselbe, Experimente über Magenveränderung als Folge von Thrombose und Embolie im Pfortadergebiet. Arch. f. klin. Chir. 1907. Bd. 84.
48. Plaut, Ueber Säurebefunde und Altersverhältnisse bei Ulcus ventriculi. Arch. f. Verdauungskr. 1913. Bd. 19.
49. Quincke, Ueber die Entstehung des Magengeschwürs. Mitt. d. Vereins schleswig-holsteinischer Aerzte. 1892.
50. Derselbe, Ueber die Entstehung des runden Magengeschwürs. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1882. Bd. 74.
51. Riegel, Zur Lehre vom Ulcus ventriculi rotundum. Deutsche med. Wochenschr. 1886. Nr. 52.
52. Rosenbach, Experimenteller Beitrag zur Wirkung des Trypsins auf die Gefässe. Arch. f. klin. Chir. 1910. Bd. 93.
53. Rössle, Das runde Geschwür des Magens und Zwölffingerdarms als zweite Krankheit. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1912. Bd. 25.
54. Schiff, Leçons sur la physiologie de la digestion. 1867.
55. Sehrwald, Was hindert die Selbstverdauung des lebenden Magens? Ein Beitrag zur Aetiologie des runden Magengeschwürs. Münchener med. Wochenschr. 1888. Nr. 35.
56. Silbermann, Experimentelles und Klinisches zur Lehre vom Ulcus ventriculi. Deutsche med. Wochenschr. 1886. Nr. 29.
57. Stahmer, Zur Frage der Entstehung von Magengeschwüren und Leberinfarcten nach Netzresectionen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1901. Bd. 61.
58. Strauss, Untersuchungen über den Magensaftabfluss. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1903. Bd. 12.
59. Stromeyer, Die Pathogenese des Ulcus ventriculi, zugleich ein Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen Ulcus und Carcinom. Beitr. z. path. Anat. u. allg. Pathol. 1912. Bd. 54.
60. Talma, Untersuchung über Ulcus ventriculi simplex, Gastromalacie und Ileus. Zeitschr. f. klin. Med. 1890. Bd. 17.
61. Virchow, Historisches, Kritisches und Positives zur Lehre von den Unterleibsaffektionen. Virchows Archiv. 1853. Bd. 5.
62. Weinland, Ueber Antifermente. Zeitschr. f. Biologie. 1903. Bd. 44.



XVIII.

Aus dem physiologischen Laboratorium der k. k. Hochschule für Bodencultur zu Wien.

Zur Kenntnis der chronischen Morphinwirkung.[1])

Von

Felix Reach.

(Hierzu Tafel X.)

Die chronische Morphinwirkung ist wiederholt studiert worden. Man hat insbesondere zu erforschen gestrebt, wodurch die Gewöhnung an dieses Gift erklärt werden könnte. Es sei hier nur auf die Arbeit von Faust[2]) sowie auf die Zusammenfassung von Hausmann[3]) über die Gewöhnung an Gifte hingewiesen. Ueber die Wirkung des Morphins bei chronischer Darreichung auf den Darm ist ausser den klinischen Beobachtungen am Menschen wenig bekannt. Das Studium der Verdauungsphysiologie und insbesondere der motorischen Vorgänge am Darmtract hat nun in neuerer Zeit durch die Einführung der röntgenologischen Untersuchungsmethodik grosse Fortschritte gemacht. Seit Cannon[4]) 1898 die Röntgenstrahlen zur Untersuchung der Bewegungsvorgänge am Katzendarm verwendet hat, und seit Magnus[5]) 1908 auf diese Weise die Wirkung von Abführmitteln und Verstopfungsmitteln und speciell auch von Morphin studierte, sind eine grosse Anzahl derartiger Untersuchungen erschienen. Es sei hier noch die Arbeit von Schwenter[6]) erwähnt. Alle diese Arbeiten, soweit sie sich mit der Wirkung von Opiaten befassen, haben nur das Verhalten des Verdauungstractes bei acuter Vergiftung zum Gegenstande. Es war daher von Interesse, diese Methode zum Studium der chronischen Magen- und Darmwirkung des Morphins zu verwenden. Es ergaben sich im speciellen die Fragen, ob sich auf diese Art eine Gewöhnung an das Gift nachweisen liesse, wie weit diese etwa gehe, ob die Darmwirkung beim Aussetzen desselben noch durch einige Zeit fortbestände, oder ob im Gegenteil Abstinenzerscheinungen aufträten. Nach den Erfahrungen von Faust war zu erwarten, dass die Gewöhnung an Morphin beim Hunde schon nach einigen Tagen beginne.

---

1) Die vorliegenden Untersuchungen wurden in Gemeinschaft mit Dr. Walter Hausmann über dessen Vorschlag begonnen, nach den allerersten Vorversuchen jedoch vom Verfasser allein fortgeführt.

2) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 44.

3) Ergebnisse d. Physiol. Bd. 6.

4) American journ. of physiol. Bd. 1. Cit. nach Schwenter.

5) Pflügers Archiv. Bd. 122.

6) Fortschr. auf d. Gebiete d. Röntgenstrahlen. 1912/1913. Bd. 19.



Die Versuche wurden an einem etwa 5 kg schweren weiblichen Hunde ausgeführt. Für die Technik der Untersuchungen erwies sich nach einigen fehlgeschlagenen Versuchen folgendes einfaches Verfahren am geeignetsten. Als Contrastmittel wurde Baryum sulfuricum verwendet, und zwar wurden 20 g Baryumsulfat und 20 g Kufekes Kindermehl in Wasser unter Kochen gemischt und die Flüssigkeitsmenge auf 280 ccm gebracht. Das Kindermehl bewährte sich dabei recht gut als die rasche Sedimentierung hinderndes Mittel, obzwar die Flüssigkeit unmittelbar vor dem Gebrauche nochmals gut aufgeschüttelt werden musste. Diese Mahlzeit wurde mittels Schlundsonde in den leeren Magen eingegossen. (Der Hund hatte jedesmal 2 Tage vorher gefastet.) Hierauf wurde sofort die erste Durchleuchtung vorgenommen. Die hierbei verwendete Apparatur ist dieselbe, die dem Verfasser in seiner Privatordination beim Menschen dient. Die Durchleuchtung geschah (abgesehen von den allerersten Vorversuchen) in horizontaler Lage. Das Tier würde auf das horizontal gestellte Klinoskop gelegt und von einer Gehilfin an den Extremitäten ausgestreckt gehalten. Die Durchleuchtung wurde in dorsoventraler Richtung mit mittelharten Röhren (6—8 Wehnelt) vorgenommen. Das Verhalten des Magen-Darmtractes wurde auf dem Fluorescenzschirm beobachtet und als Schirmpause festgehalten. Diese Untersuchungen wurden in der Regel mit Intervallen von einer Stunde so lange fortgesetzt, bis der Dünndarm die Contrastmahlzeit, allenfalls unter Vernachlässigung sehr geringer Spuren, in den Dickdarm weiterbefördert hatte.

Der allgemeine Verlauf der Versuche war folgender. Bei Beginn der Versuche kam nicht die oben angeführte Mahlzeit zur Anwendung, sondern es wurde nach dem Vorgange von Magnus aus Fattingers Hundekuchen, Milch und dem Contrastmittel (in den hier berichteten Versuchen nicht wie bei Magnus Wismuthcarbonat, sondern stets Baryumsulfat) ein Brei hergestellt. Es zeigte sich jedoch bald, dass das Tier diese Speise nicht regelmässig frass. Es wurde dann zu Versuchen unter Verwendung eines Milchgrieses mit Baryumsulfat übergegangen und auf diese Weise an drei aufeinander folgenden Wochen je ein Normalversuch (ohne Morphium) vorgenommen. Nach diesen Normalversuchen sollte zur Vergiftungsperiode geschritten werden. Am 2. 12. 1913 bekam der Hund die erste Morphiuminjection und zwar wurde, ebenfalls in Anlehnung an Magnus, mit der Dosis von 3 cg begonnen. Der Hund weigerte sich aber trotz der vorhergegangenen zweitägigen Hungerperiode auch eine Stunde nach der Injection, Nahrung aufzunehmen. Es fand an diesem Tage keine Durchleuchtung statt. Eine Woche später wurde der Versuch mit der kleineren Menge von 0,01 g Morphium wiederholt. Aber auch diesmal nahm der Hund keine Nahrung zu sich. Es wurde ihm mit der Schlundsonde eine Suspension mit Baryumsulfat eingegossen und Durchleuchtungen vorgenommen. Da jedoch die Mahlzeit eine wesentlich andere war als die in den vorhergegangenen Normalversuchen, so sind diese Beobachtungen nicht direct mit einander vergleichbar. Es war also notwendig, neue Normalversuche zu machen, bei denen eine Contrastmahlzeit zur Anwendung kam, die sich zum Eingiessen mit der Schlundsonde eignete.



Nach Verlauf von wiederum einer Woche, am 16. 12. 1913, begannen also die Normalversuche von neuem, die nun in der oben bereits geschilderten Weise ausgeführt wurden. Nur über die nunmehr folgenden Versuche soll im weitern berichtet werden. Stets war zwischen einem und dem anderen Durchleuchtungstage eine Woche Pause. Es wurden zunächst zwei Normalversuche gemacht. Bei diesen stand der Hund nicht unter Morphiumwirkung, da er nur zwei Injectionen in seinem Leben bekommen hatte, deren letzte beim ersten Normalversuch schon eine Woche zurücklag. Nach diesen zwei Normalversuchen begann am 30. 12. 1913 die Injectionsperiode. Die Anfangsdosis betrug 0,01 g Morphium hydrochloricum. Die Injection wurde stets ungefähr um dieselbe Vormittagsstunde gemacht, während der Hund, wie bisher, am Nachmittage Hundekuchen, Reis und Wurst in gleichmässiger Weise zu fressen bekam. Am ersten Injectionstage und immer wieder nach einer Woche fanden die Durchleuchtungen statt. Die Contrastmahlzeit wurde eine halbe Stunde nach der Injection verabreicht, so dass das Excitationsstadium vorüber war und kein Erbrechen auftrat. Die Steigerung der Dosis war stets so angeordnet, dass der erste Tag mit der erhöhten Dosis auf einen Durchleuchtungstag fiel. Die Injectionsperiode dauerte 70 Tage. Sämtliche Injectionen wurden unter die Haut des Rückens oder des Nackens appliciert. Die Hautstelle war depiliert und wurde jedesmal mit Jodtinctur desinficiert. Es wurde mit ausgekochter Canüle eine unter Erhitzen hergestellte, nicht zu alte Giftlösung verwendet. Abscesse, die bei fortgesetzten Morphiuminjectionen nach Faust nicht selten sind, traten nicht auf. Nach den 70 Injectionstagen kam wieder ein Durchleuchtungstag, an dem keine Injection gemacht worden war. An diesem Tage wurde ursprünglich jede Viertelstunde beobachtet.

Das Resultat der Durchleuchtungen ist in Gestalt der im Verhältnisse ungefähr 1 : 10 verkleinerten Schirmpausen auf der Tafel ersichtlich. Zu diesen Pausen ist folgendes zu bemerken. Es sind, wie Pausen ja wohl stets, halbschematische Darstellungen. Insbesondere musste auf die Wiedergabe jeder einzelnen Dünndarmschlinge verzichtet werden. Hingegen ist die Lage und der Füllungszustand des Magens und des Dickdarmes jedesmal sorgfältig festgehalten worden. Zum Zwecke der Orientierung sind ausser den Baryumschatten auch die seitlichen Körperconturen und das Zwerchfell eingezeichnet. Die natürlich auch sichtbaren Knochen hingegen sind weggelassen. Zwei Befunde tragen einen besonderen Vermerk darüber, dass das Intervall nicht genau eine Stunde betrug, sondern die Durchleuchtung durch äussere Umstände etwas verspätet war. Der letzte Befund vom 20. 1. bedarf auch einer besonderen kleinen Erläuterung. Da der Dünndarm schon nach sieben Stunden fast vollständig leer war, wurde zugegeben, dass der Hund gefüttert wurde. Das hat offenbar auf die weitere Fortbewegung des Contrastinhaltes keinen wesentlichen Einfluss gehabt. Hingegen drückt es sich deutlich in der von den sonstigen Befunden abweichenden Form des Dickdarms aus. Durch die nicht direct sichtbare Füllung des Magens ist nämlich der Dickdarm auf der linken Seite herabgedrückt.



Betrachten wir nun die Durchleuchtungsbefunde im einzelnen. An den ersten beiden Durchleuchtungstagen, die Normalversuche darstellen, ist der Befund ein ziemlich übereinstimmender. Der Magen, den wir auf dem unmittelbar nach der Eingiessung gewonnenen Bilde gut gefüllt sehen, ist nach einer Stunde bei Versuch II vollkommen, bei Versuch I fast vollkommen entleert. Nach zwei Stunden beginnt die Dickdarmfüllung und nach vier bis fünf Stunden ist der Dünndarm vollkommen leer. Ein wesentlich anderes Bild zeigen die Durchleuchtungen im Versuche III am 30. 12., dem ersten Injectionstage. Nach einer Stunde ist der Magen fast unverändert. In den Dünndarm ist nur wenig Inhalt eingetreten. Langsam bewegt sich dann der Contrastinhalt fort, und nach sechs Stunden zeigt sich die erste Dickdarmfüllung, ohne dass der Magen vollkommen entleert wäre. Das ist erst nach sieben Stunden der Fall, und nach acht Stunden sind noch immer einige Dünndarmschlingen nicht ganz leer. Nach einer weiteren Woche, am 6. 1. 14 (Versuch IV) verhält sich der Verdauungstract neuerlich anders. An diesem Tage, dem achten Injectionstage, zeigt sich die vollständige Entleerung des Magens nach drei Stunden, gegenüber sieben Stunden im vorhergehenden Versuch und ein bis zwei Stunden im Normalversuch. Trotz Beibehaltung der Dosierung zeigen sich bei den folgenden Durchleuchtungstagen einige Schwankungen. So dauerte die Magenentleerung in den Versuchen V und VI etwa eine Stunde länger als in Versuch IV; in Versuch V tritt die Dickdarmfüllung um eine, in Versuch VI um zwei Stunden später auf als in Versuch IV. Alle Schwankungen jedoch sind so, dass die Fortbewegungsgeschwindigkeit des Contrastinhaltes deutlich geringer ist als in den Normalversuchen, aber deutlich grösser als am ersten Injectionstage. Versuch VII, nach vierwöchiger Injection von 0,01 g Morphium, pro Tag, gibt ungefähr das gleiche Bild von der Fortbewegung des Darminhaltes wie der Versuch IV nach einer Woche. Es wäre nun der Verdacht möglich, dass die besonders starke Verzögerung nur zufälligerweise auf den ersten Injectionstag fiele, dass sie nur den Gipfel der ja auch im Verlaufe fortgesetzter Injectionen auftretenden Schwankungen darstelle, dass in der Folgezeit also gar keine Gewöhnung eingetreten sei. Die Probe darauf bestand in der Steigerung der Dosis und dem Beibehalten der gesteigerten Dosis durch einige Zeit. Dabei ergab sich, dass Erhöhung der Dosis eine neuerliche Verlangsamung in der Weiterbeförderung des Contrastinhaltes zur Folge hatte und dass nach Verabreichung einer bestimmten Dosis durch eine Woche die Gewöhnung schon begonnen hatte. Versuch VIII vom 3. 2. zeigt das Verhalten am ersten Injectionstage mit der vierfachen Dosis wie bisher. Abermals vergehen bis zur Entleerung des Magens sieben Stunden. Es sei hier hervorgehoben, dass auch nach den Befunden von Magnus die Magenentleerung das brauchbarste Kriterium für die Verzögerung der Intestinalbewegung nach Morphiumgabe ist. Die erste Dickdarmfüllung zeigt sich bei Versuch VIII zwar etwas früher, aber dafür in geringerem Ausmasse als in Versuch III. Bei Beibehaltung der Dosis von 0,04 g zeigen die Versuche IX und X ein Rückgehen der Verzögerung, ohne dass aber die Norm erreicht würde. Die Versuche XI und XII sind mit einer neuerlich erhöhten Dosis an-



gestellt, und auch hier zeigt der erste dieser beiden Versuche wieder Anwachsen der Verzögerung, wenn auch nicht in demselben Masse wie früher. Aber das ist wohl begreiflich; die Steigerung von 0,01 auf 0,04 ist eben eine relativ grössere als die von 0,04 auf 0,10. Versuch XIII war insbesondere dazu angestellt, um eventuelle Abstinenzerscheinungen wahrnehmen zu lassen. Es wurde, wie schon erwähnt, anfangs jede Viertelstunde eine Durchleuchtung vorgenommen, doch sind auf der Tafel nur die stündlichen Befunde eingezeichnet. Der Versuch zeigt im Ganzen gute Uebereinstimmung mit den Normalversuchen I und II. Die sehr geringe Abweichung im Sinne einer kleinen Verzögerung der Magenentleerung, einer Verspätung des Beginnes der Dickdarmfüllung, aber einer Beschleunigung der Dünndarmentleerung fallen wohl noch in das Gebiet der zufälligen Schwankungen.

Im allgemeinen wäre von den Beobachtungen am Fluorescenzschirme noch zu sagen, dass peristaltische Wellen am Magen nicht beobachtet wurden. Der Fundusteil des Magens unterschied sich in functioneller Beziehung vom Pylorusteil dadurch, dass er in der Regel den Inhalt länger zurückhielt und an den Pylorusteil nur zum kurzen Aufenthalte vor dem Uebergang in den Dünndarm abgab. Das Rücksteigen von Mageninhalt in das Endstück des Oesophagus unter dem Einfluss des Morphiums habe ich im Gegensatze zu Magnus nicht beobachtet, trotzdem ich eigens darauf achtete. Im Dünndarm wurden insbesondere die „rhythmischen Segmentierungen“ Cannons gesehen. Individuelle Schwankungen dürften wohl auch auf dem Gebiete der Magendarmbewegungen des Hundes eine Ursache für nicht vollständiges Uebereinstimmen in den Befunden verschiedener Beobachter sein.

Ueber das Allgemeinverhalten des Tieres wäre noch Einiges zu berichten. Das Körpergewicht, das regelmässig am Tage nach der Durchleuchtung bestimmt wurde, schwankte in engen Grenzen. Die Narkose hielt sich in ihrer Tiefe ziemlich parallel mit den Erscheinungen am Darme. Es war das Abklingen der Wirkung bei fortgesetzter Verabreichung derselben Giftdosis recht deutlich. Auch das zeigte sich, dass der Uebergang von 0,04 auf 0,10 keine so brüske Veränderung zur Folge hatte als der Uebergang von 0 auf 0,01 und von dieser Dosis auf 0,04. Auf eine Erscheinung muss noch im Speciellen eingegangen werden. Unmittelbar nach der Injection trat die bekannte Verstärkung der Salivation auf. Es war nun auffällig, dass bei der dauernden Verabreichung von Morphium, etwa vom fünften Tage an, der Hund nicht gerade nach der Injection besonders speichelte, sondern den ganzen Tag Schaum vor dem Munde hatte und Speichel tropfen liess. Im Laufe der Injectionen, gegen Ende der siebenten Woche, nahm die Speichelsecretion ab. Zu Beginn der neunten Woche war sie bei der stärkeren Dosis 0,10 wieder ein wenig gesteigert. Im Verlaufe der 10. (letzten) Injectionswoche hörte dieser auffallende Speichelfluss ganz auf. Am 10. 3. war der erste Entziehungstag, ohne dass in Hinsicht auf die Salivation etwas Auffälliges wahrgenommen wurde. Am nächsten Tage fand ich den Hund des Morgens wiederum mit Schaum vor dem Munde vor. Im Laufe der nächsten zwei Tage ging die Erscheinung vollkommen



zurück. Hier haben wir also eine eigenartige Gewöhnung und ohne Zweifel eine Abstinenzerscheinung. Im Anfange der Injectionsperiode wurde die verstärkte Salivation chronisch und erhielt sich auch noch zu einer Zeit, als die Verzögerung der Magen- und Darmbewegung schon lange in ihrer Intensität nachgelassen hatte. Erst im weiteren Verlaufe der chronischen Vergiftung hatte die Gewöhnung den Charakter einer Abschwächung der Erscheinungen, nur am zweiten und dritten Abstinenztage zeigte sie sich wieder. Es hatte also die Entziehung vorübergehend jene Folgen, die im Anfange der chronischen Vergiftung eingetreten und im Laufe der Gewöhnung zurückgegangen waren.

Resümieren wir, so können wir folgendes sagen. Bei fortgesetzter Verabreichung einer bestimmten Dosis Morphium haben wir an unserem Hunde beobachtet, dass die Verzögerung im Ablaufe der Magen-Darmbewegungen rasch zurückging, ohne dass jedoch die Norm erreicht worden wäre. Bei Verabreichung einer gesteigerten Dosis wiederholte sich dasselbe Spiel. Abstinenzerscheinungen waren an den Magen-Darmbewegungen nicht zu beobachten, wohl aber in betreff der Salivation. Schliesslich sei noch bemerkt, dass, wie erwähnt, die Magen-Darmbewegungen des Hundes ohne Zweifel auch individuelle Schwankungen zeigen, und dass diese Beobachtungen über die chronische Morphinwirkung natürlich auch nur mit jener Reserve gegeben werden können, die daraus resultiert, dass sich unsere Beobachtungen nur auf ein Tier beschränken und nur 10 Injectionswochen umfassen.

XIX.

Aus der II. med. Klinik der Königl. Charité zu Berlin
(Director: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Fr. Kraus).

Zur Frage des experimentellen Diabetes.

Beeinflussung der Zuckermobilisation durch Adrenalin und Pankreasextract in der künstlich durchbluteten Leber.

Von

Kurt Dresel und **Albrecht Peiper.**

(Mit 8 Curven im Text.)

Nach der für die Theorie des Diabetes so wichtigen Entdeckung Minkowskis, dass die Exstirpation des Pankreas bei Hunden ein dem schweren Diabetes ähnliches Krankheitsbild hervorruft, bemühte man sich vielfach, dieses Phänomen zu erklären. Als Blum die glykosurische Wirkung des Nebennierenextractes entdeckt hatte, welche, wie kurz darauf von verschiedenen Seiten gezeigt wurde, mit einer Hyperglykämie einhergeht, suchte man Nebennieren- und Pankreasfunction in Beziehung zu setzen. Herter und Wakemann fanden, dass das Adrenalin auf das Pankreas gepinselt eine erheblich stärkere Glykosurie hervorruft, als wenn man es auf andere Organe (Leber, Milz, Gehirn) applicierte. Daraus schlossen sie, dass das Adrenalin auf dem Wege über das Pankreas zur Wirkung kommt. Wäre diese Ansicht richtig, so müsste das Adrenalin bei pankreaslosen Tieren keinen Einfluss auf die Zuckerausscheidung besitzen.

Nach den Untersuchungen von Bierry und Gatin Gruzewska schien auch wirklich bei pankreaslosen Hunden, deren Glykosurie ziemlich constant geworden war, die Injection von Adrenalin die Zuckerausscheidung unbeeinflusst zu lassen.

Neuere Forschungen haben diese Ergebnisse nicht bestätigt. Wie Velich fand, tritt bei des Pankreas beraubten Fröschen die Glykosurie nach gleichzeitiger Adrenalinzufuhr schon nach einigen Stunden auf, während die Pankreasexstirpation allein den Zucker erst in einigen Tagen erscheinen lässt. Diese Untersuchungen wurden von Eppinger, Falta und Rudinger bestätigt, welche Zucker- und Stickstoffausscheidung nach Adrenalinzufuhr bei pankreaslosen Hunden in die Höhe gehen sahen.

Velich hält den Adrenalindiabetes für hepatogenen Ursprungs. Denn die Exstirpation von Leber allein sowie von Pankreas und Leber verhinderte die Adrenalinglykosurie. Vorher hatten schon andere Autoren (Bierry und Gatin Gruzewska, Noel Paton, Doyen, Morel et Kareff, Wolownick u. a.) gefunden, dass Adrenalin die Leber glykogenarm bzw. -frei macht. Da, wie Pollack feststellte, dasselbe nach Durchschneidung der Nn. splanchnici der Fall ist, muss der Angriffspunkt des Adrenalins in der Leber selbst liegen. In der gleichen Richtung sprechen die Versuche von Iwanoff und Pechstein, auf deren Arbeiten wir noch zurückkommen werden.



Eine weitere Förderung brachten die Forschungen von Zuelzer. Dieser bewies als erster experimentell einen Antagonismus zwischen Pankreas und Nebennieren. Er stellte nämlich fest, dass die Injection von Pankreasextract die Adrenalinglykosurie aufzuheben imstande ist. Er hält den Pankreasdiabetes daher für einen positiven Nebennierendiabetes. Dafür sprach auch, dass er durch die Unterbindung der Nebennierengefässe bei gleichzeitiger Exstirpation des Pankreas die Glykosurie verhinderte.

Frugoni sowie Glaessner und Pick stellten fest, dass der Pankreassaft ebenso wie Pankreasextract die Adrenalinglykosurie beeinflusst. Dasselbe fanden Biedl und Offer für die Ductuslymphe, in der sie das innere Secret des Pankreas vermuten.

Von besonderer Bedeutung für die vorliegende Frage sind die Versuche von I. de Meyer über den Einfluss des Pankreas auf die glykogenbildende Function der Leber. Er fand bei der künstlichen Durchblutung überlebender Hundelebern kurz zusammengefasst folgendes:

Bei normalen Tieren verliert die Leber bei einfacher Durchblutung weniger Glykogen, wenn der Durchblutungsflüssigkeit Pankreasextract zugesetzt wurde. Durchblutete er die beiden Leberhälften getrennt (doppelte Circulation), so fand er die mit pankreasextracthaltiger Durchblutungsflüssigkeit durchspülte Leberhälfte glykogenreicher als die andere. Bei der Durchblutung der Lebern pankreasloser Tiere kam er zu dem gleichen Resultat. Er berichtete ferner von bestimmten Experimenten, auf die er leider nicht näher eingeht, in denen er den Zuckergehalt in der Durchströmungsflüssigkeit bestimmte, vor und nachdem sie die Leber passiert hatte. Der Ueberschuss entsprach annähernd dem Glykogen, das aus der Leber verschwunden war. Leider finden sich keine Angaben, wie sich die Verhältnisse gestalteten, wenn Glykogen in der Leber aufgebaut wurde.

Zuelzer bestimmte ebenfalls den Zucker in der Durchblutungsflüssigkeit überlebender Hundelebern. Er fand nach 6—8 maliger Durchblutung eine geringfügige Zuckersteigerung bei normalen Tieren, eine stärkere bei pankreaslosen Hunden, eine noch stärkere bei Hunden mit Nebennierendiabetes.

Iwanoff und Pechstein durchbluteten Hundelebern und setzten nach einer bestimmten Anzahl Durchblutungen Adrenalin zu der Durchströmungsflüssigkeit hinzu. Sie fanden beide, dass das Adrenalin beschleunigend auf die Zuckermobilisation einwirkt.

Wir haben uns bemüht, die Frage zu entscheiden, welchen Einfluss Pankreasextract auf die Zuckermobilisation in der Leber hat, und ob ein Antagonismus zwischen Adrenalin und Pankreas auch in der Leber besteht.

Die Technik bei unseren Versuchen war im Prinzip der Pechsteins gleich. Die Hunde erhielten zuerst Morphium (abgesehen vom dem ersten Versuch) und wurden dann aus der Carotis entblutet. Das Blut wurde in einem Teil der Versuche, nachdem es durch Schütteln mit Glaskugeln defibriniert und durch Watte filtriert war, in der jeweils angegebenen Verdünnung mit Ringerlösung zur Durchblutung verwendet. Nach der Entblutung wurde die Bauchhöhle eröffnet, eine Canüle in die Pfortader eingeführt und alle anderen zu- und abführenden Lebergefässe unterbunden. Die Leber wurde dann möglichst schnell in den Wohlgemuthschen Durch-



blutungsapparat gebracht und mit der Durchblutungsflüssigkeit unter einem Sauerstoffdruck von 40 mm Hg prall angefüllt. Nun wurde die ganze Leberoberfläche mit einem scharfen Messer nach dem Vorschlage von Pribram eingeritzt, so dass die Durchströmungsflüssigkeit leicht herausfliessen konnte. Die Temperatur im Apparat betrug etwa 39° C.

Der Zuckergehalt der Durchströmungsflüssigkeit wurde quantitativ mittelst der Ivar Bangschen Mikromethode bestimmt, von deren ausserordentlichen Zuverlässigkeit der eine von uns (D.) sich in vielen Versuchen überzeugt hat. Diese Methode hat vor der von Pechstein angewandten Bertrandschen den Vorteil, dass nur Bruchteile eines Cubikcentimeters von der Flüssigkeit abgenommen zu werden brauchten. Pechstein hatte zu seiner Bestimmung jedesmals 20 bis 30 ccm nötig. Wenn er also 7 Bestimmungen machte, so verminderte er die Gesamtflüssigkeit von einem Liter um wenigstens 140 ccm, was die erhaltenen Werte beeinflussen konnte.

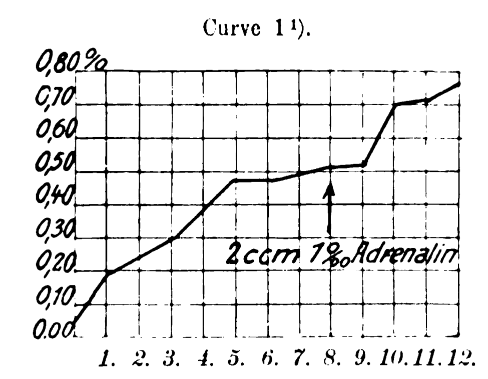
Wir gehen nunmehr zu den einzelnen Versuchen über.

Zunächst prüften wir das Ergebnis der Pechsteinschen Arbeit nach. Er hatte gefunden, dass der Zusatz von Adrenalin zur Durchspülungsflüssigkeit ihren Zuckergehalt erhöht.

1. Versuch. Grosser Hund (14 kg). Der Hund erhielt an den beiden vorhergehenden Tagen je 150 g Traubenzucker. Der Hund wurde durch Schlag auf den Kopf betäubt. Die Durchblutungsflüssigkeit bestand aus 500 ccm defibriniertem Hundeblut und 500 ccm Ringerlösung. Dauer des Versuchs $2^1/_2$ Stunden. Mittlere Durchblutungsdauer $2^1/_2$ Minuten. Zusatz von 2 ccm 1 prom. Adrenalin (Höchst) nach der 8. Durchblutung.

Durchblutung	Zucker
Durchblutungsflüssigkeit	0,05 pCt. Zucker
1. Durchblutung . . .	0,19 „ „
2. „ . . .	0,24 „ „
3. „ . . .	0,29 „ „
4. „ . . .	0,38 „ „
5. „ . . .	0,47 „ „
6. „ . . .	0,47 „ „
7. Durchblutung . . .	0,49 pCt. Zucker
8. „ . . .	0,51 „ „
9. „ . . .	0,51 „ „
10. „ . . .	**0,70** „ „
11. „ . . .	0,71 „ „
12. „ . . .	0,76 „ „

Curve 1[1]).



Ergebnis: Deutliche Steigerung des Zuckerspiegels nach Adrenalinzusatz.

1) In den Curven zeigen die Ordinaten den Blutzucker in Procenten, die Abscissen die Zahl der Durchblutungen an.

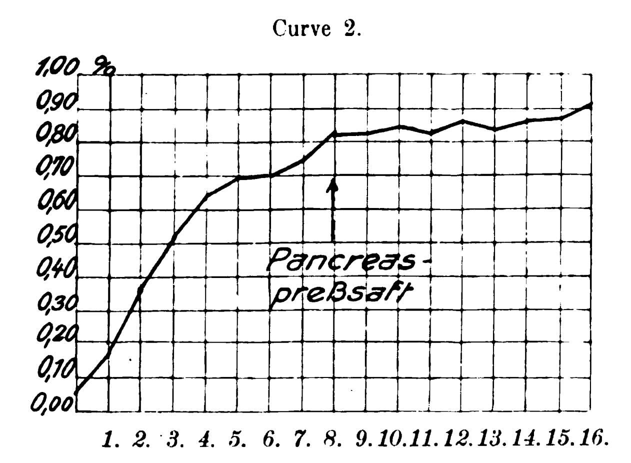


Wir gingen nunmehr dazu über, den Einfluss des Pankreasextractes zu prüfen.

2. Versuch. Grosser Hund. 900 ccm Durchblutungsflüssigkeit. Bestand zur Hälfte aus defibriniertem Hundeblut, zur Hälfte aus Ringerlösung. Dauer des Versuches $1^1/_2$ Stunden. Mittlere Durchblutungsdauer 4 Minuten. Nach der 8. Durchblutung wurde Pankreaspresssaft hinzugesetzt.

Durchblutungsflüssigkeit	0,05 pCt. Zucker	9. Durchblutung . . .	0,82 pCt. Zucker
1. Durchblutung . . .	0,17 „ „	10. „ . . .	0,84 „ „
2. „ . . .	0,36 „ „	11. „ . . .	0,82 „ „
3. „ . . .	0,52 „ „	12. „ . . .	0,86 „ „
4. „ . . .	0,64 „ „	13. „ . . .	0,83 „ „
5. „ . . .	0,69 „ „	14. „ . . .	0,86 „ „
6. „ . . .	0,70 „ „	15. „ . . .	0,87 „ „
7. „ . . .	0,74 „ „	16. „ . . .	0,91 „ „
8. „ . . .	0,82 „ „		

Curve 2.



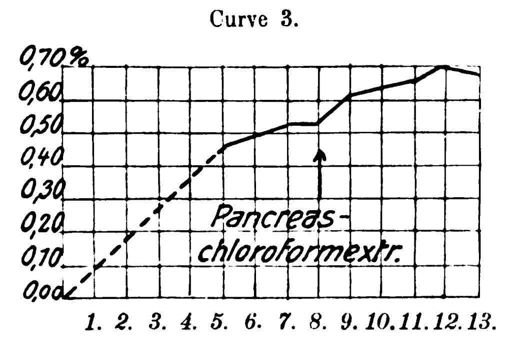
Ergebnis: Kein deutlicher Einfluss des Pankreaspresssaftes auf den Zuckerspiegel.

3. Versuch. Mittelgrosser Hund. Durchblutungsflüssigkeit 1 Liter Ringerlösung. Nach der 8. Durchblutung wurde Pankreaschloroformextract hinzugesetzt. (Der Extract wurde in folgender Weise bereitet: Das Pankreas wurde durch die Fleischmaschine gedreht, mit Chloroform versetzt, mit Toluol überschichtet und für 2 Tage in den Brutschrank [37°] gestellt. Dann wurde Wasser zugesetzt, durchgeschüttelt und das Chloroform und Toluol mittels Scheidetrichter entfernt). Dauer des Versuchs $1^1/_2$ Stunden. Mittlere Durchblutungsdauer 4 Minuten.

Durchblutungsflüssigkeit	0,00 pCt. Zucker	9. Durchblutung . . .	0,61 pCt. Zucker
1.—5. Durchblutung .	0,46 „ „	10. „ . . .	0,63 „ „
6. Durchblutung . . .	0,49 „ „	11. „ . . .	0,65 „ „
7. „ . . .	0,53 „ „	12. „ . . .	0,70 „ „
8. „ . . .	0,53 „ „	13. „ . . .	0,68 „ „



Curve 3.

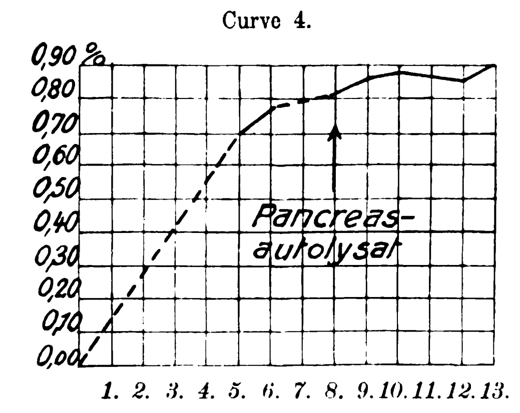


Ergebnis: Keine deutliche Beeinflussung der Curve durch den Pankreasextract.

4. Versuch. Mittelgrosser Hund. Der Hund bekommt am Morgen 100 g Traubenzucker. Durchblutung am Nachmittag. Durchblutungsflüssigkeit 1 Liter physiologische Kochsalzlösung. Dauer des Versuchs 1 Stunde. Mittlere Durchblutungsdauer 3 Minuten. Nach der 8. Durchblutung werden 80 ccm Pankreasextract hinzugesetzt. (Das Pankreas wurde durch die Fleischmaschine gedreht, mit der doppelten Menge Chloroformwasser versetzt und im Brutschrank 8 Tage lang der Autolyse überlassen. Durch Eintreiben von Luft wurde vor der Durchblutung das Chloroform aus der Flüssigkeit entfernt.)

Durchblutungsflüssigkeit	0,00 pCt. Zucker		9. Durchblutung . . .	0,85 pCt. Zucker
1.—5. Durchblutung .	0,70 „ „		10. „ . . .	0,87 „ „
6. Durchblutung . . .	0,77 „ „		11. „ . . .	0,86 „ „
8. „ . . .	0,81 „ „		12. „ . . .	0,85 „ „
			13. „ . . .	0,90 „ „

Curve 4.



Ergebnis: Keine deutliche Beeinflussung der Zuckercurve durch Pankreasautolysat.

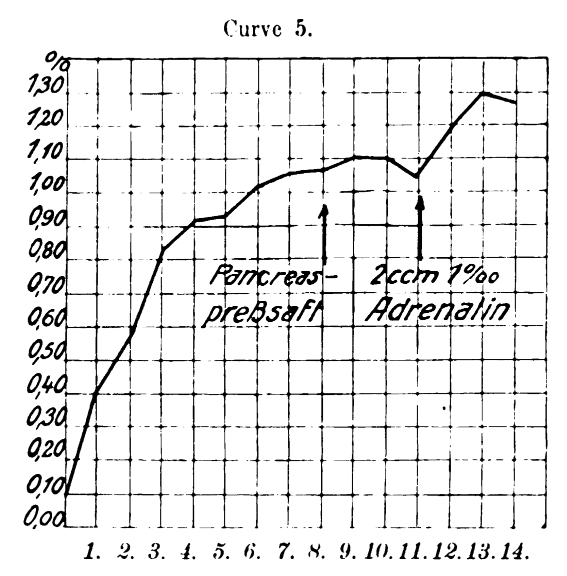
Es folgen nun Versuche, um eine eventuelle Wechselwirkung zwischen Pankreas und Adrenalin festzustellen.

5. Versuch. Grosser Hund (16 kg). Der Hund erhält an den beiden vorhergehenden Tagen je 150 g Traubenzucker. Die Durchblutungsflüssigkeit bestand aus 500 ccm defibriniertem Blut und 500 ccm Ringerlösung. Dauer des Versuchs $2^1/_4$ Stunden. Mittlere Durchblutungsdauer 5 Minuten. Nach der 8. Durchblutung Zusatz von Pankreaspresssaft, nach der 11. Zusatz von 2 ccm 1 prom. Adrenalin.



Durchblutungsflüssigkeit	0,08 pCt. Zucker
1. Durchblutung . . .	0,41 „ „
2. „ . . .	0,58 „ „
3. „ . . .	0,83 „ „
4. „ . . .	0,92 „ „
5. „ . . .	0,93 „ „
6. „ . . .	1,02 „ „
7. „ . . .	1,06 „ „
8. Durchblutung . . .	1,07 pCt. Zucker
9. „ . . .	1,10 „ „
10. „ . . .	1,10 „ „
11. „ . . .	1,05 „ „
12. „ . . .	**1,20** „ „
13. „ . . .	**1,30** „ „
14. „ . . .	1,27 „ „

Curve 5.



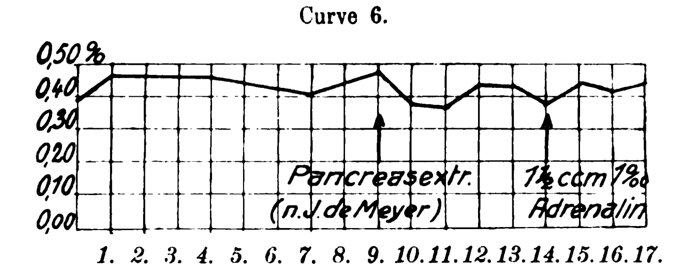
Ergebnis: Nach Zusatz von Pankreaspresssaft keine deutliche Veränderung, nach Adrenalinzusatz eine starke Steigerung der Zuckerwerte.

Da wir in diesem Versuche keine Beeinflussung des Pankreasextractes auf die Adrenalinwirkung erzielt haben, stellten wir in den folgenden drei Versuchen den Pankreasextract nach I. de Meyer her (dieser gewann einen in seinen Versuchen wirksamen Extract, indem er die Extraction unter Erhitzen auf 70° vornahm).

6. Versuch. Mittelgrosser Hund (8 kg). Um die Leber glykogenarm zu machen, bekommt der Hund bis zum Eintritt von Krämpfen Strychnin. Nachdem die Krämpfe einige Minuten bestanden hatten, wurde der Hund entblutet und die Leber wie gewöhnlich verwendet. Dauer des Versuchs 2 Stunden. Mittlere Durchblutungsdauer 6 Minuten. Nach der 9. Durchblutung Zusatz von 60 ccm Pankreasextract nach I. de Meyer, nach der 14. Durchblutung Zusatz von $1^1/_2$ ccm 1 prom. Adrenalin. Durchblutungsflüssigkeit 1 Liter Ringerlösung, der einige Gramm Traubenzucker zugesetzt wurden.

Durchblutungsflüssigkeit	0,41 pCt. Zucker
1. Durchblutung . . .	0,48 „ „
2. „ . . .	0,48 „ „
4. „ . . .	0,48 „ „
7. „ . . .	0,42 „ „
9. „ . . .	0,49 „ „
10. „ . . .	0,39 „ „
11. Durchblutung . . .	0,38 pCt. Zucker
12. „ . . .	0,44 „ „
13. „ . . .	0,44 „ „
14. „ . . .	0,39 „ „
15. „ . . .	0,45 „ „
16. „ . . .	0,42 „ „
17. „ . . .	0,44 „ „

Curve 6.

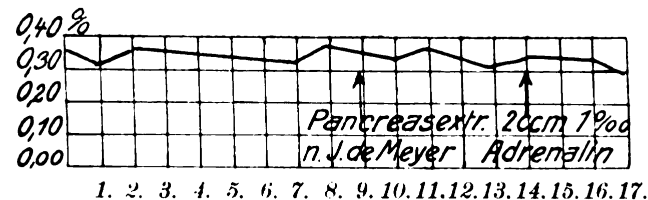


Ergebnis: Sowohl vor wie nach dem Zusatz des Pankreasextractes hat der Zuckerspiegel eine zwar geringe, aber deutliche Neigung abzunehmen. Durch den Zusatz von Adrenalin findet keine Beeinflussung des weiteren Verlaufs der Curve statt.

7. Versuch. Grosser Hund (15 kg). Versuchsanordnung genau wie oben. Nur wurden anstatt $1^1/_2$ jetzt 2 ccm Adrenalin hinzugesetzt. Dauer des Versuchs 2 Stunden. Mittlere Durchblutungsdauer 5 Minuten.

Durchblutungsflüssigkeit	0,35 pCt. Zucker	11. Durchblutung . . .	0,36 pCt. Zucker
1. Durchblutung . . .	0,31 „ „	12. „ . . .	0,33 „ „
2. „ . . .	0,36 „ „	13. „ . . .	0,31 „ „
4. „ . . .	0,35 „ „	14. „ . . .	0,34 „ „
7. „ . . .	0,32 „ „	15. „ . . .	0,33 „ „
8. „ . . .	0,37 „ „	16. „ . . .	0,33 „ „
9. „ . . .	0,35 „ „	17. „ . . .	0,29 „ „
10. „ . . .	0,33 „ „		

Curve 7.



Ergebnis genau wie in Versuch 6.

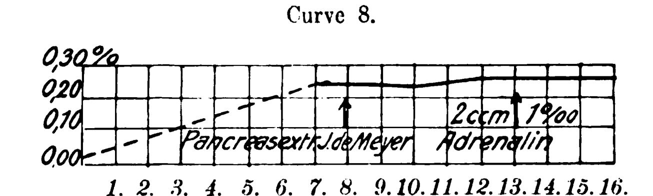
Um dem Einwande zu begegnen, dass die Strychnininjectionen eventuell die Adrenalinwirkung verhindert haben und nicht der Pankreasextract, haben wir das Strychnin in einem anderen Versuche fortgelassen.

8. Versuch. Grosser Hund. 1 Liter Ringerlösung zur Durchblutung. Pankreasextract (80 ccm) nach I. de Meyer, nach der 8. Durchblutung zugesetzt. Nach der 13. Durchblutung Zusatz von 2 ccm Adrenalin. Dauer des Versuchs $1^1/_2$ Stunden. Mittlere Durchblutungsdauer 4 Minuten.

Durchblutungsflüssigkeit	0,00 pCt. Zucker	12. Durchblutung . . .	0,26 pCt. Zucker
1.—7. Durchblutung .	0,24 „ „	13. „ . . .	0,26 „ „
8. Durchblutung . . .	0,24 „ „	14. „ . . .	0,26 „ „
9. „ . . .	0,24 „ „	15. „ . . .	0,26 „ „
10. „ . . .	0,23 „ „	16. „ . . .	0,26 „ „
11. „ . . .	0,24 „ „		



Curve 8.



Ergebnis: Auch in diesem Versuch wurde die Adrenalinwirkung durch den Pankreasextract gehemmt.

Aus den vorstehenden Versuchen geht folgendes hervor:

Das Adrenalin hat auf die Zuckermobilisation in der überlebenden Hundeleber einen fördernden Einfluss, wie schon Pechstein festgestellt hatte. Dadurch, dass wir vor dem Adrenalinzusatz die doppelte Anzahl von Durchblutungen anwendeten wie Pechstein, wurde eine erheblich deutlichere Adrenalinwirkung erzielt, da die Curve vorher vollständig flach geworden war.

Es gelang uns nicht, durch Pankreasextracte, die auf verschiedene Weise hergestellt waren, ein deutliches Herabsinken des Zuckerspiegels der Durchblutungsflüssigkeit und damit einen Ansatz von Glykogen in der Leber festzustellen. Wenn dies I. de Meyer in seinen Experimenten, wie oben erwähnt, gelang, so dürfte das an der von ihm angewendeten andersartigen Versuchsanordnung liegen. Aus seinen Untersuchungen geht hervor, dass eine auch nur kurze Unterbrechung der Durchblutung sofort einen Glykogenabbau zur Folge hat. Diese Unterbrechung lässt sich bei unseren Versuchen nicht vermeiden. Hierdurch mag eventuell trotz des Pankreasextractzusatzes ein geringer Glykogenansatz verhindert und überhaupt eine etwas grössere Glykogenausschwemmung erzielt werden. Diese dürfte jedoch immer ungefähr gleich bleiben und somit stärkere Veränderungen nicht verdecken. Hierfür spricht auch die Tatsache, dass es mit der in unseren Versuchen verwendeten Methode leicht gelingt, die zuckermobilisierende Wirkung des Adrenalins nachzuweisen.

In den Versuchen 6—8 sehen wir, dass die Steigerung des Zuckergehaltes der Durchströmungsflüssigkeit nach Adrenalinzusatz ausbleibt, wenn vorher Pankreasextract nach I. de Meyer zugesetzt wurde. Hierdurch ist uns der Nachweis gelungen, dass der Pankreasextract auf die zuckermobilisierende Adrenalinwirkung in der überlebenden Hundeleber einen hemmenden Einfluss ausübt. Daraus erklärt sich mindestens zu einem Teil der Befund der oben angeführten Autoren, dass durch Pankreasextract eine Adrenalinglykosurie verhindert werden kann. Damit scheint jedoch der Einfluss des inneren Pankreassecretes auf den Zuckerstoffwechsel nicht erschöpft zu sein, da, wie Starling nachgewiesen hat, auch der Zuckerverbrauch in den Organen durch den Pankreasextract vermehrt wird.

Da der Pankreasextract, den wir verwendeten, eine Erhitzung auf 70° vertrug, ohne seine Wirksamkeit einzubüssen, kann es sich in unseren Versuchen um keine Fermentwirkung handeln.

Diese Arbeit wurde auf Veranlassung von Herrn Prof. Brugsch ausgeführt, dem wir für seine Anregung zu besonderem Danke verpflichtet sind.

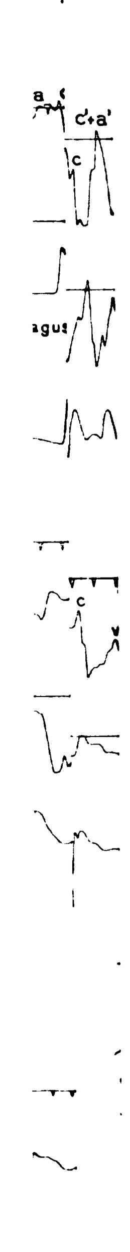


Literatur.

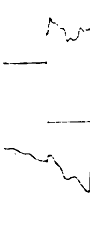
1. Biedl, A., Innere Secretion. 2. Aufl. Berlin u. Wien 1913.
2. Biedl und Offer, Ueber Beziehungen der Ductuslymphe zum Zuckerhaushalt. Wiener klin. Wochenschr. 1907. S. 1530.
3. Bierry et Gatin-Gruzewska, L'adrénaline produit-elle la glycosurie par son action sur le pancréas? Compt. rend. de la soc. biol. 1904. Tome LVIII. p. 904.
4. Doyen, Morel et Kareff, Action de l'adrénaline sur le glycogène. Ibidem. 1904.
5. Dieselben, Action de l'adrénaline sur le glycogène hépatique et le sucre du sang. Ibidem. 1905.
6. Dieselben, Action de l'adrénaline sur le glycogène du foie. Journ. de phys. et de path. générale. 1905. Tome VII. p. 998.
7. Eppinger, Falta und Rudinger, Ueber die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Secretion. Zeitschr. f. klin. Med. 1908. Bd. 66. S. 1.
8. Frugoni, Adrenalinglykosurie und ihre Beeinflussung durch das Extract und den Saft des Pankreas. Berliner klin. Wochenschr. 1908. S. 1606.
9. Glaessner und Pick, Untersuchungen über die gegenseitige Beeinflussung von Pankreas und Nebenniere. Diese Zeitschr. 1909. Bd. 6. S. 313.
10. Herter und Wakemann, Ueber Adrenalinglykosurie und verwandte, durch die Wirkung reducierender Substanzen und anderer Gifte auf die Pankreaszellen hervorgerufene experimentelle Glykosurie. Virchows Archiv. 1902. Bd. 169. S.479.
11. Iwanoff, Ueber die Zuckerbildung in der isolierten Leber. Centralbl. f. Phys. 1905. Bd. 19. (Referat.)
12. de Meyer, I., Contributions à l'étude de la pathogénie du diabète pancréatique. Arch. intern. de Phys. 1909. Tome VIII. p. 121.
13. Derselbe, Nouvelle méthode de circulation artificielle à travers le foie, appliquée à l'étude de la glycogénie hépatique. Ibidem. p. 204.
14. Derselbe, Sur la relation entre la sécrétion interne du pancréas et la fonction glycogénique du foie. Ibidem. 1910. Tome IX. p. 1.
15. Paton, Noel, On the nature of adrenalin-glycosuria. Journ. of Phys. 1903. Vol. XXIX. p. 286.
16. Pechstein, Zuckermobilisation durch Adrenalin in Leberdurchblutungsversuchen. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 12.
17. Pollack, Experimentelle Studien über Adrenalindiabetes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1909. Bd. 61. S. 149 u. 157.
18. Starling und Knowlton, Ueber den Zuckerverbrauch in normalen und im diabetischen Herzen. Vorl. Mitt. Centralbl. f. Phys. 1912. Bd. 26. S. 169.
19. Dieselben, Experiments on the consumption of sugar in the normal an the diabetic heart. Journ. of Phys. 1912. Vol. XLV. p. 146.
20. Velich, Beitrag zum experimentellen Studium von Nebennierenglykosurie. Virch. Arch. 1906. Bd. 184.
21. Wolownick, Experimentelle Untersuchungen über das Adrenalin. Ebenda. 1905. Bd. 180. S. 225.
22. Zuelzer, Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. Verh. d. 24. Congresses f. innere Med. 1907.
23. Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über den Diabetes. Berliner klin. Wochenschr. 1907. S. 474.
24. Derselbe, Ueber Versuche einer speziellen Fermenttherapie des Diabetes. Diese Zeitschr. 1909. Bd. 5. S. 307.
25. Zuelzer, Dohrn und Marxer, Neuere Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 1380.

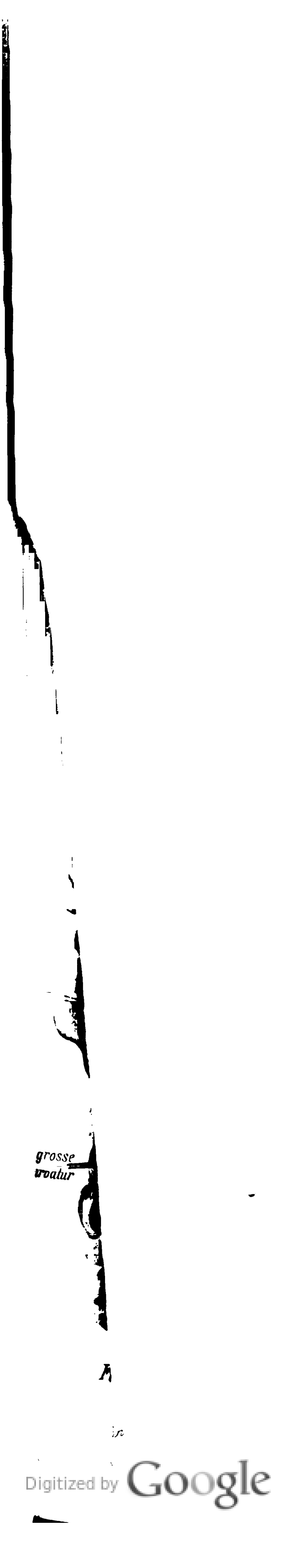


Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



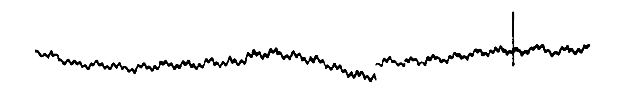
a
c'+a'
c
agus
c
v

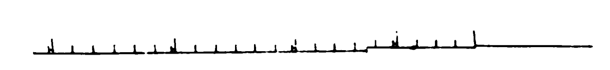


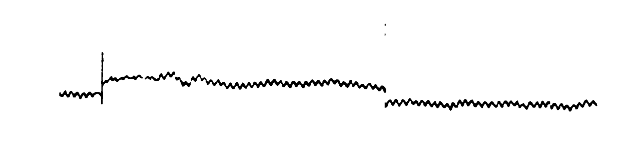


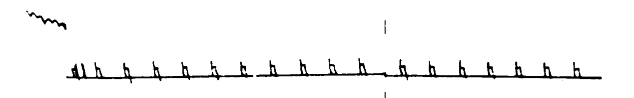


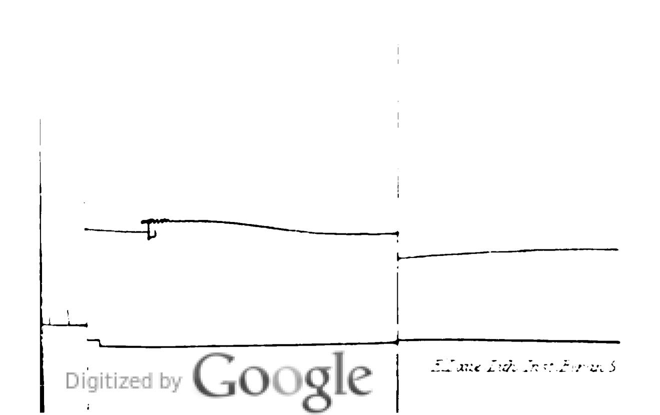
2 ccm Luteoglandol











Taf. V.

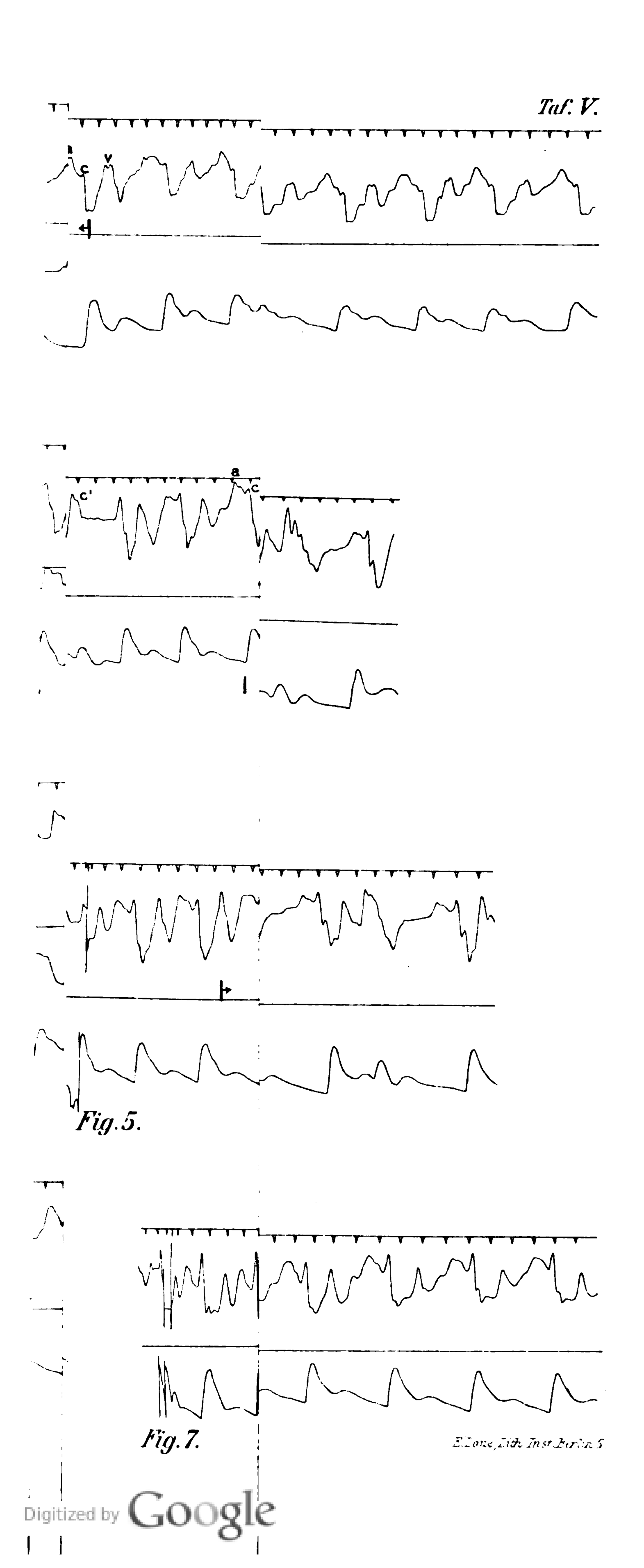


Fig. 5.

Fig. 7.

E. Lenz, Lith. Inst. Berlin S.

XX.

Aus dem Kgl. medicinisch-poliklinischen Institut der Universität Berlin
(Director: Geh.-Rat Prof. Dr. Goldscheider).

Die Toleranz gegen Galaktose in der Norm und während der Menstruation.

Von

Dr. **Ernst Hoffmann.**

Die wichtigen Befunde v. Noordens und seiner Schüler haben die Blutzuckerbestimmung in den Vordergrund der Prüfungsmethoden gerückt. Es ist schon lange bekannt und wurde besonders von Fr. Kraus betont, dass nicht jede Hyperglykämie sofort zur Glykosurie führen muss und dass in Fällen von initialem Diabetes im Blute Werte von 0,2 pCt. Zucker beobachtet werden, ohne dass es zur Zuckerausscheidung im Harn kommt. Die Würdigung dieser Tatsache, die übrigens insofern experimentell bestätigt ist, als beim pankreaslosen Hund trotz starker Hyperglykämie nicht selten der Zuckerharn fehlt (Kraus) und die Vervollkommnung der Methodik der Blutzuckerbestimmung hatten zur Folge, dass eine ganze Reihe interessantester Arbeiten über den Blutbefund nach Belastung mit Dextrose und Lävulose erschienen, von denen ich nur die Untersuchungen von Baudouin, Schirokauer, Tachau, Frank, Benthin und Isaac hervorheben möchte, während Untersuchungen über den Blutzucker nach vorhergehender Einführung von Galaktose weder am Kaninchen noch am Menschen angestellt wurden. Zum mindesten liegen in der Literatur, abgesehen von den wenigen Versuchen Draudts, der über die Verwertung der Laktose und Galaktose an Hunden mit Eckscher Fistel arbeitete und dabei vergleichsweise einige Zuckerbestimmungen im Blute vornahm, bisher keine Veröffentlichungen über alimentäre Hyperglykämie nach Belastung mit Galaktose vor. Zwar haben auch Bauer, Reiss und Jehn, Roubitschek und Wörner die Galaktose zur Functionsprüfung der Leber mitbenützt, aber diese sowohl, wie auch Draudt, haben ihr Interesse auf den im Harn ausgeschiedenen Zucker concentriert und den Grad der Galaktosurie als Kriterium für die Verwertung der Galaktose im Organismus verwendet. Dazu kommt noch, dass sämtliche erwähnten Versuche mit Galaktose an pathologischen Fällen vorgenommen wurden. Selbstverständliche Voraussetzung aller Rückschlüsse auf Störungen des Zuckerstoffwechsels ist nun aber wiederum die genaueste Kenntnis aller in der Norm vorkommenden Schwankungen, denen der Organismus bei den verschiedenen Belastungsproben mit Zucker unterworfen ist, und mit Rücksicht auf diesen Gesichtspunkt glaube ich eine Lücke auszufüllen, wenn ich durch zahlreiche Untersuchungen klarlege, wie Mensch und Kaninchen mit ihrem Blutzuckergehalt auf die Be-



lastung mit Galaktose reagieren. Soweit Menschen zur Untersuchung herangezogen wurden, habe ich in der grossen Mehrzahl solche ausgewählt, die in Bezug auf ihren Zuckerstoffwechsel sicher gesund waren. Ausserdem habe ich als weiteren Abschnitt meiner Arbeit einen Teil dieser Frauen auf ihren Blutzuckergehalt während der Menstruation untersucht, um zu ergründen, ob die von Chvostek gefundene menstruelle Leberschwellung Beziehungen zum Zuckerstoffwechsel hat. Ich ging dabei von der Ueberlegung aus, dass, falls die genannten Untersuchungen von Bauer, Reiss und Jehn, Draudt usw., die bei Functionsstörungen der Leber eine verminderte Galaktosetoleranz beobachtet hatten, zu Recht bestünden, ich in Uebereinstimmung mit diesen bei meiner auf der Basis der Blutzuckerbestimmung angestellten Untersuchungen ähnliche Verhältnisse während der Menstruation finden müsste, nachdem durch Chvostek die Beziehungen der Leber zu den Genitalorganen sicher gestellt ist.

Zu meinen Versuchen angeregt von Herrn Dr. Schirokauer, Assistenten an der oben genannten Klinik, der mir übrigens einige von ihm selbst untersuchte Fälle für diese Arbeit zur Verfügung stellte, und von ihm eingeführt in die Technik der Methode, die er schon seit langem erprobt und in verschiedenen Veröffentlichungen auch genau geschildert hat, erübrigt sich eigentlich ein besonderes Eingehen auf die Einzelheiten des Ganges der Untersuchungen und es könnte ein Hinweis genügen auf die Arbeiten, die von ihm und unter seiner Leitung veröffentlicht wurden. Im Interesse des besseren Verständnisses dieser Arbeit halte ich es jedoch für zweckmässig, dem Ergebnis meiner Untersuchungen eine Schilderung der Methode der Blutzuckerbestimmung vorauszuschicken.

Eine Stunde vor der Blutentnahme, die bei Kaninchen durch Einschnitt in die Carotis, bei Patienten durch Punction der Vena mediana cubiti erfolgte, wurde die Zuckerlösung gereicht. Bei Kaninchen wurden wechselnde Zuckermengen und Zuckerarten, bei Patienten grösstenteils Lösungen von Galaktose verwendet, nur vergleichsweise wurden auch Dextrose, Lävulose und Laktose zur Erzeugung der alimentären Hyperglykämie herangezogen und zwar Dextrose und Lävulose in Dosen von 100,0; Laktose in Dosis von 80,0 und Galaktose in Dosen von 40,0; 30,0; 20,0 und 15,0. Es wurden etwa 25 bis 30 ccm Blut in einem trockenen mit einer kleinen Messerspitze Fluornatrium versehenen Glaskölbchen aufgefangen und geschüttelt. Davon wurden $7^1/_2$ ccm Blut in einen 300 ccm fassenden Kolben hinein pipettiert, die Pipette mit destilliertem Wasser ausgewaschen und weitere Mengen von Aqua destillata (ca. 150 ccm) zur Verdünnung des Blutes zugesetzt. Darauf folgte der Zusatz der eiweissfällenden Eisenoxydlösung und zwar wurden schussweise im ganzen 45 ccm Liq. fer. oxydat. dialysat. Merck verwendet. Als Katalysator diente eine gesättigte Lösung von Mononatriumphosphat (NaH_2PO_4), so wie sie von Rona und Takahashi empfohlen worden ist. Die Beigabe des Elektrolyten erfolgte, nachdem ungefähr die Hälfte der verwendeten Eisenoxydlösung zugesetzt war. Schliesslich wurde der Kolben mit destilliertem Wasser bis zur Marke aufgefüllt. Verhinderte der oben abgesetzte Schaum ein genaues Abmessen, so wurde derselbe



mit einem Tropfen Aether beseitigt und die letzten Tropfen Wassers mittelst Pipette zugeführt. Dann wurde der Kolben mittelst Gummistopfens verschlossen, kräftig umgeschüttelt und ein Probefiltrat auf Eiweissfreiheit mittelst Sulfosalicylsäure geprüft. Jetzt wurde die Filtration weitergeführt und ein aliquoter Teil in einem geeichten 100 ccm fassenden Kölbchen gesammelt. Diese 100 ccm wurden quantitativ in einen Kochkolben umgegossen und mit der zu reducierenden Bertrand-Lösung I und II versetzt, und zwar wurden von jeder Lösung 20 ccm genommen. Lösung I ist eine Kupfersulfatlösung (40,0 Cupr. sulf. pulverisat. puriss. auf 1 Liter Wasser), Lösung II eine Seignettesalzlösung (150,0 Natriumhydrat, 200,0 Seignettesalz auf 1 Liter Wasser). Nunmehr wurde der Kolben auf einem mit Asbest versehenen Drahtnetz über der Gasflamme erhitzt und 3—$3^1/_2$ Minuten im Sieden erhalten. Darnach war das Kupferoxyd reduciert und das Kupferoxydul hatte sich in dünnsten braunen Lamellen zu Boden gesetzt. Da dasselbe in Form und Farbe von dem gewöhnlichen feinen rötlichen Niederschlag reinen Kupferoxyduls abweicht, habe ich einige Lamellen isoliert, untersucht und gefunden, dass sie mit gelbem Blutlaugensalz Berliner Blau geben. Damit ist erwiesen, dass an dem ausgefallenen Cu_2O Eisenoxyd haftet. Ich halte es für wahrscheinlich, dass Farbe und Form des ausgefallenen Kupferoxyduls in ursächlichem Zusammenhang mit der Anwesenheit des Eisenoxyds steht. Nach dem Ausfallen des Cu_2O wurde die Flüssigkeit abgekühlt, durch ein Asbestfilter filtriert und nach beendigter Filtration dreimal mit heissem, destilliertem Wasser nachgespült. Das Filtrat wurde weggegossen. Das im Kochkolben zurückgebliebene Kupferoxydul wurde in einer Ferrisulfatlösung (50,0 Ferrisulfat, 200,0 concentrierte H_2SO_4 auf 1 Liter Wasser) gelöst und wieder auf das Filter gebracht, das natürlich vorher einem zweiten, das zu titrierende Filtrat aufnehmenden Kolben aufgesteckt worden war. Nach beendigter Filtration wurde das Asbestfilter aufgerührt und dreimal mit kaltem, destilliertem Wasser durchgewaschen. Das Filtrat — bei der Lösung des Kupferoxyduls in Ferrisulfatlösung bildeten sich neben Wasser Kupfer- und Ferrosulfat nach der Formel: $Cu_2O + Fe_2(SO_4)_3 + H_2SO_4 = 2\,CuSO_4 + 2\,FeSO_4 + H_2O$ — wurde alsdann mit einer 5 prom. Kaliumpermanganatlösung titriert, deren Titer vorher in der üblichen Weise gegen Ammoniumoxalat eingestellt war. Die Berechnung erfolgte nach der von Moeckel und Frank angegebenen erweiterten Bertrandschen Tabelle.

Die Bestimmung des Zuckers im Serum (5 ccm), das durch 10 Minuten dauerndes Centrifugieren gewonnen wurde, erfolgte fast in derselben Weise, mit dem einzigen Unterschiede, dass bei der Enteiweissung nur 15 ccm Liq. ferr. oxyd. dialys. Merck zugesetzt wurden und dass als Katalysator Seignettesalz + 2 Tropfen Eisessig verwendet wurden. Beim Serum fiel, nebenbei bemerkt, das Kupferoxydul in seiner typischen Form aus. Zu sämtlichen Versuchen wurden eine oder mehrere Controllbestimmungen ausgeführt. Die Kaninchen wurden während der ganzen Versuchsdauer bei gleicher Fütterung erhalten. Leider ist der Zuckerstoffwechsel dieser Tiere ein derartig labiler, dass es immer ein Wagnis ist, aus den bei einem Tiere gefundenen Werten Rückschlüsse allgemeiner Art zu machen, weshalb ich



auch das Hauptgewicht meiner Untersuchungen auf die an Menschen gewonnenen Resultate lege. Immerhin ist es mir gelungen, an einem und demselben Tiere Doppelversuche mit verschiedenen Zuckerarten anzustellen, die vergleichsweise in Parallele gestellt werden können. Es hat sich gezeigt, dass schon der physiologisch im Blut vorhandene Zucker beim Kaninchen grossen Schwankungen unterliegt. Die niedrigsten physiologischen Werte waren im Gesamtblut 0,08 pCt., im Serum 0,13 pCt. Die höchsten Werte beliefen sich im Gesamtblut auf 0,19 pCt., im Serum auf 0,2 pCt.

Ich lasse eine Uebersichtstabelle der physiologischen Versuche an Kaninchen folgen:

Lfd. Nummer	Gewicht g	Tag der Untersuchung	Procentgehalt des Gesamtblutes	Procentgehalt des Serums
1	1950	21. 10. 13	0,12	0,13
2	1850	6. 11. 13	0,16	0,17
3	2075	28. 11. 13	0,082	0,16
4	2000	8. 1. 14	—	0,2
5	2000	8. 1. 14	—	0,15
6	2500	10. 1. 14	0,19	0,19
7	2000	10. 1. 14	0,17	0,17
8	2500	14. 1. 14	0,13	0,15
9	3000	14. 2. 14	0,08	0,13

Die in obiger Tabelle ersichtlichen Differenzen im Zuckerwert unter normalen Verhältnissen wurden allerdings auch von anderen Autoren schon mannigfach festgestellt. Ich lasse die Tabelle derjenigen Tiere folgen, welche vor der Blutzuckerbestimmung mit Galaktose belastet wurden.

Lfd. Nr.	Gewicht des Tieres g	Datum	Zeit und Grösse der gegebenen Dosis Galaktose		Zeit der Blutuntersuchung	Zucker i. Gesamtblut pCt.	Zucker im Serum pCt.
10	1850	22. 10. 13	3 Uhr 10 Min.	10,0	4 Uhr 10 Min.	0,30	0,31
11	1850	24. 10. 13	2 „ 30 „	5,0	3 „ 30 „	0,34	0,36
12	2000	27. 10. 13	2 „ 10 „	3,0	3 „ 10 „	0,26	0,28
13	2050	29. 10. 13	1 „ 30 „	1,0	2 „ 30 „	0,10	0,13
14	2075	31. 10. 13	2 „ 30 „	1,0	3 „ 30 „	0,16	0,20
15	2020	1. 11. 13	2 „ 30 „	1,0	3 „ 30 „	0,11	0,16
16	2000	3. 11. 13	2 „ 30 „	1,5	3 „ 30 „	0,16	0,20
20	2400	14. 11. 14	2 „ — „	2,0	3 „ — „	0,23	0,26
24	2200	26. 11. 13	2 „ 10 „	2,0	3 „ 10 „	0,30	0,30
30	2000	19. 12. 13	1 „ 30 „	1,0	2 „ 30 „	0,18	0,23
37	3000	30. 1. 14	2 „ 30 „	2,0	3 „ 30 „	0,09	0,17
49	3200	2. 2. 14	1 „ 20 „	2,0	2 „ 20 „	0,22	0,28
43	3000	9. 2. 14	1 „ 30 „	2,0	2 „ 30 „	0,17	0,31
45	3000	13. 2. 14	11 „ — „	2,0	12 „ — „	0,15	0,245
46	3150	13. 2. 14	1 „ 30 „	2,0	2 „ 30 „	0,15	0,28

Aus meinen Versuchen ergibt sich die Tatsache, dass die grosse Mehrzahl von Kaninchen schon nach Galaktose 1,0 mit Hyperglykämie reagiert. Der niedrigst ermittelte Wert nach Belastung mit Galaktose 1,0 betrug im Gesamtblut 0,10 pCt., im Serum 0,13 pCt., der höchste Wert war im Gesamtblut 0,18 pCt., im Serum 0,23 pCt. (Fall Nr. 30). Für



Galaktose liegt also bei Kaninchen die mittlere Grenze der Toleranz schon bei einem Gramm. Allerdings zeigte ein 3000 g schweres Kaninchen nach Eingabe von Galaktose den relativ niedrigen Zuckerwert von 0,09 pCt. im Gesamtblut und 0,17 pCt. im Serum (Fall Nr. 37), Werte, die bei Kaninchen noch innerhalb der physiologischen Breite liegen; wenn aber einige Kaninchen nach Galaktosegaben von einem Gramm mit Zuckerwerten von 0,20 pCt. (Fall Nr. 14), und sogar von 0,23 pCt. (Fall Nr. 30) im Serum antworteten und wenn der Zuckergehalt nach Eingaben von Galaktose 2,0 im Serum auf 0,26 pCt. (Fall Nr. 20), 0,28 pCt. (Fall Nr. 49 und Fall Nr. 46), ja sogar auf 0,3 pCt. (Fall Nr. 24) stieg, so halte ich eine Verschiebung der Toleranzgrenze über 1 g hinaus nicht für berechtigt und die Angabe Wörners, dass 2 g Galaktose die Dosis sei, die an der Grenze des normalen Verarbeitungsvermögens dieses Organismus liege, als nicht zutreffend. Aus der obigen Tabelle ist gleichfalls ersichtlich, dass ich den höchsten Zuckerwert bei einem 1850 g schweren Kaninchen nach Zufuhr von Galaktose 5,0 erreichte, bei welcher Gabe sich im Gesamtblut 0,34 pCt. und im Serum 0,36 pCt. Zucker fanden.

Ich schliesse nunmehr die Tabelle der Versuche an, die mit Dextrose, Lävulose und Laktose vorgenommen wurden.

Lfd. Nr.	Gewicht des Tieres g	Datum	Zeit und Dosis	Zeit der Blutentnahme	Zucker i. Gesamtblut pCt.	Zucker im Serum pCt.
19	2120	12. 11. 13	1 Uhr 30 Min. Dextrose 20,0	2 Uhr 30 Min.	0,58	0,66
21	2300	17. 11. 13	2 „ 30 „ „ 10,0	3 „ 30 „	0,31	0,33
27	2000	8. 12. 13	2 „ 45 „ „ 10,0	3 „ 45 „	0,22	0,26
31	2000	2. 1. 14	8 „ 40 „ „ 5,0	9 „ 40 „	0,23	0,3
32	2500	5. 1. 14	1 „ 15 „ „ 1,0	2 „ 15 „	0,12	0,17
33	2550	9. 1. 14	1 „ 30 „ „ 2,5	2 „ 30 „	0,18	0,18
17	1850	7. 11. 13	2 Uhr 30 Min. Lävulose 20,0	3 Uhr 30 Min.	0,18	0,20
18	2300	10. 11. 13	2 „ 30 „ „ 20,0	3 „ 30 „	0,15	0,18
22	2000	21. 11. 13	2 „ 30 „ „ 10.0	3 „ 30 „	0,16	0,14
23	2120	24. 11. 13	10 „ 45 „ „ 15,0	11 „ 45 „	0,25	0,25
24	2020	5. 12. 13	1 „ 45 „ „ 10,0	2 „ 45 „	0,12	0,12
25	2000	3. 12. 13	1 Uhr 30 Min. Laktose 10,0	2 Uhr 30 Min.	0,18	0,22
28	2120	11. 12. 13	2 „ 10 „ „ 5,0	3 „ 10 „	0,29	0,29
29	2000	12. 12. 13	2 „ — „ „ 2,5	3 „ — „	0,20	0,23
34	2500	19. 1. 14	12 „ — „ „ 2,0	1 „ — „	0,16	0,19
35	2650	26. 1. 14	1 „ 30 „ „ 2,0	2 „ 30 „	0,19	0,24
36	2650	30. 1. 14	12 „ 30 „ „ 2,0	2 „ 30 „	0,10	0,14

Bei einem Vergleich der durch verschiedene Zuckerarten hervorgerufenen Hyperglykämie ergibt sich, dass die höchst ermittelten Zuckerwerte nach Einfuhr von Galaktose und Dextrose (0,36 pCt. nach Galaktose 5,0; 0,66 pCt. nach Dextrose 20,0; 0,30 pCt. nach Dextrose 5,0) auftraten, während Lävulose von den Kaninchen am besten vertragen zu werden

scheint und Laktose eine Mittelstellung einnimmt im Vergleich zu den anderen Zuckerarten.

Noch deutlicher zeigt sich der Unterschied im Grade der Hyperglykämie nach Eingabe von verschiedenen Zuckerarten an einem und demselben Tier. Nachstehend bringe ich in Tabellenform die Resultate einiger Doppelversuche, die an einem und demselben Tier gemacht wurden.

Lfd. Nr.	Bei einem und demselben Tiere fanden sich nach Eingabe von	Zucker pCt.	Also höhere Werte als nach	Zucker pCt.
23/28	Laktose 5,0	0,29	Lävulose 15,0	0,25
15/26	Galaktose 1,0	0,16	„ 10,0	0,12
16/27	Dextrose 10,0	0,26	Galaktose 1,5	0,20
25/31	„ 5,0	0,30	Laktose 10,0	0,22
11/17	Galaktose 5,0	0,36	Lävulose 20,0	0,20
29/30	„ 1,0	0,23	also dieselben Werte als nach Laktose 2,5	0,23
8/32	Dextrose 1,0	0,17	also eine Erhöhung gegenüber dem physiolog. Werte	0,15
3/14	Galaktose 1,0	0,20	do.	0,16
3/34	Laktose 2,0	0,19	do.	0,16

Bei einem Vergleiche der einzelnen Versuche ergibt sich also:

1. Beim Kaninchen liegt die Toleranzgrenze für Galaktose schon bei 1 g.
2. Von Dextrose, Galaktose und Laktose erzeugen schon kleinere Dosen eine Hyperglykämie beim Kaninchen.
3. Von der Lävulose werden relativ hohe Dosen gut vertragen. Versuch Nr. 15/26 zeigt, dass Lävulose in zehnfacher Dosis 0,12 pCt. Zucker im Serum erzeugte, wo Galaktose schon bei 1 g eine Hyperglykämie ausgelöst hatte.

Meine an Patienten vorgenommenen Versuche bestanden der Hauptsache nach in der Bestimmung des Blutzuckers nach Belastung mit Galaktose. Andere Zuckerarten wurden nur zum Vergleiche herangezogen. Ich habe meine Untersuchungen zum grössten Teil an normalen Menschen im nüchternen Zustande angestellt, wie es ja überhaupt zunächst die Aufgabe der experimentellen Forschung sein wird, durch Versuche festzustellen, unter welchen Bedingungen der physiologische Zuckerstoffwechsel alteriert wird und inwieweit er sich in normalen Grenzen hält bei diagnostisch einwandfrei festgestellten Erkrankungen. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, habe ich Galaktose in wechselnder Dosis gereicht.

Die grosse Mehrzahl der Untersuchungen wurde nach Verabreichung von Galaktose 40,0 vorgenommen, weil diese Dosis in der Literatur als die zweckmässigste angegeben ist, und weil ich mein Urteil über diese Dosis auf eine möglichst grosse Anzahl von Versuchen stützen wollte. Ich füge zunächst das Ergebnis derjenigen Blutzuckerbestimmungen in Tabellenform an, welche nach Belastung mit Galaktose 40,0 ausgeführt wurden:



Name, Alter und Diagnose	Datum	Morgen-Urin	Zeit und Dosis Galaktose	Venen-punktion	Zucker im Gesamtblut pCt.	Zucker im Serum pCt.	Urin nach 1 Stunde Nylander	Urin nach 2 Stunden Nylander
— J., 18 J., Neurasth.	19. 8. 13	frei von Zucker u. Albumen	8 Uhr 30 Min. 40,0	9 Uhr 30 Min.	0,17	0,20	+++	+
Frau Th. G., 47 J., gesund.	17. 11. 13	do.	8 Uhr — Min. 40,0	9 „ — „	0,11	0,15	++	++
Frl. M., 17 J., Muskelrheumatismus.	5. 12. 13	do.	8 Uhr 45 Min. 40,0	9 „ 45 „	0,17	0,13	+	+++
Frl. St., 62 J., gesund.	28. 11. 13	do.	8 Uhr 15 Min. 40,0	9 „ 15 „	0,082	0,12	+	—
Frl. Sch., 62 J., Omarthritis.	1. 12. 13	do.	8 Uhr 30 Min. 40,0	9 „ 30 „	0,09	0,14	+++	+++
Frau D., 35 J., gesund.	3. 12. 13	do.	8 Uhr 45 Min. 40,0	9 „ 45 „	0,072	0,09	+	—
Frau L., 37 J., Morb. Based. incip.	11. 12. 13	do.	7 Uhr 45 Min. 40,0	8 „ 45 „	0,11	0,12	—	—
Frau H., 41 J., gesund.	2. 1. 14	do.	8 Uhr — Min. 40,0	9 „ — „	0,16	0,19	+++	+++
Frau Sch., 22 J., Gastritis chronica.	18. 12. 13	do.	9 Uhr — Min. 40,0	10 „ — „	0,13	0,16	—	+
Frau J. L., 29 J., gesund.	19. 12. 13	do.	9 Uhr 30 Min. 40,0	10 „ 30 „	0,19	0,19	+++	+++
Frl. M. Sch., 23 J., Lumbago.	20. 12. 13	do.	8 Uhr 40 Min. 40,0	9 „ 40 „	0,11	0,13	+	+++
Frau B., 35 J., Salpingitis.	22. 12. 13	do.	8 Uhr — Min. 40,0	9 „ — „	0,13	0,13	+++	+++
Frl. K., 47 J., Hemicrania.	30. 12. 13	do.	8 Uhr — Min. 40,0	9 „ — „	0,14	0,165	—	+
Frl. F., 14 J., Epistaxis.	5. 1. 14	do.	8 Uhr 30 Min. 40,0	9 „ 30 „	0,09	0,13	—	—
Frau K., 45 J., gesund.	9. 1. 14	do.	8 Uhr 30 Min. 40,0	9 „ 30 „	0,14	0,17	—	—
Frau H., 39 J., gesund.	10. 1. 14	do.	8 Uhr 15 Min. 40,0	9 „ 15 „	0,16	0,17	+++	+++
Frl. H., 36 J., gesund.	10. 1. 14	do.	8 Uhr 45 Min. 40,0	9 „ 45 „	0,16	0,185	++	—
Frau O., 37 J., gesund.	15. 1. 14	do.	8 Uhr 45 Min. 40,0	9 „ 45 „	0,09	0,15	++	—
Frl. K., 14 J., gesund.	16. 1. 14	do.	9 Uhr 15 Min. 40,0	10 „ 15 „	0,12	0,16	+	+++
Kind B., gesund.	19. 1. 14	do.	9 Uhr 30 Min. 40,0	10 „ 30 „	0,13	0,19	+++	+
Frau Th., 28 J., gesund.	21. 1. 14	do.	8 Uhr 45 Min. 40,0	9 „ 45 „	0,12	0,15	++	++
Herr Br. v. L., 56 J., Lues.	22. 1. 14	do.	8 Uhr — Min. 40,0	9 „ — „	0,11	0,145	+++	+++
Frau A., 31 J., gesund.	24. 1. 14	do.	9 Uhr 35 Min. 40,0	10 „ 35 „	0,15	0,18	++	++
K. W., $10^1/_2$ J., Bronchitis.	5. 2. 14	do.	8 Uhr 55 Min. 40,0	9 „ 55 „	0,09	0,15	+++	++

Unter den oben angeführten 24 Fällen von Zufuhr von Galaktose 40,0 findet sich nur ein einziger, dessen Zuckerwert sich innerhalb der physiologischen Grenze gehalten hat. Alle übrigen zeigen eine Hyperglykämie und selbst die Patientin, welche als einzige einen normalen Blutzuckerwert aufwies, zeigte im Harn einen positiven Nylander (Fall 73). Da-



durch ist bewiesen, dass die mit 40 g angegebene Dosis Galaktose die Grenze der Toleranz weit überschreitet. Bei einem Vergleich des Harnbefundes mit dem Blutbefund findet man, dass unter 23 Fällen von Hyperglykämie der Urin dreimal völlig frei war von reducierenden Substanzen; in allen übrigen kam zur Hyperglykämie die Glykosurie. Es geht also aus meinen Versuchen hervor, dass nach Belastung mit Galaktose 40,0 auch bei gesunden Menschen Zucker im Harn erscheint, und es geht daher nicht an, aus dem Auftreten von Zucker im Harn diagnostisch verwertbare Schlüsse auf einen pathologisch veränderten Zuckerstoffwechsel zu ziehen, wie sie in der Literatur verzeichnet sind.

Der Blutbefund nach Zufuhr von Galaktose 40,0 wurde bestätigt und ergänzt durch Blutzuckerbestimmungen, welche ausgeführt wurden, nachdem die Patienten vorher Galaktose 30,0 bekommen hatten. Auch diese Werte folgen nachstehend in einer Uebersichtstabelle:

Lfd. Nr.	Name, Alter und Diagnose	Datum	Morgen-Urin	Zeit u. Dosis der Belastung Galaktose	Venenpunktion	Zucker i. Gesamtblut pCt.	Zucker im Serum pCt.	Urin nach 1 Stunde
57	Junger Mann O. L., 16 J., Neurasth.	30. 7. 13	frei von Zucker u. Albumen	8 Uhr 30 Min. 30,0	9 Uhr 30 Min.	0,09	0,14	Nylander +++
60	N., 17 J., gesund.	22. 7. 13	do.	8 Uhr 30 Min. 30,0	9 „ 30 „	0,15	0,15	Nylander +++
61	Frau O. M. 49 J., Asthma bronch.	30. 10. 13	do.	8 Uhr 45 Min. 30,0	9 „ 45 „	0,09	0,10	Nylander zweifelhaft
63	Frau N., 41 J., Neurasth., atyp. Gicht.	6. 11. 13	do.	7 Uhr 30 Min. 30,0	8 „ 30 „	0,072	0,11	Nylander ++
65	Frl. R., 23 J., gesund.	7. 11. 13	do.	8 Uhr 45 Min. 30,0	9 „ 45 „	0,11	0,13	Nylander (−)
66	Frl. M., 22 J., gesund.	7. 11. 13	do.	8 Uhr 15 Min. 30,0	9 „ 15 „	0,09	0,13	Nylander ++
69	Frl. M., 17 J., Muskelrheumat.	20. 11. 13	do.	8 Uhr — Min. 30,0	9 „ — „	0,11	0,10	Nylander (—)

Die Versuche mit 30,0 g Galaktose zeigen, dass unter 7 Fällen 4 eine ausgesprochene Hyperglykämie aufwiesen, von den restierenden zeigte einer noch eine deutliche Ausscheidung von Zucker im Harn bei physiologischem Zuckerwert im Blut. Dieser Befund veranlasste mich noch weitere Untersuchungen zur Feststellung der Toleranzgrenze fortzusetzen. Ich gab nunmehr Galaktose 20,0 bei einigen Patientinnen und schliesslich Galaktose 15,0. Das Ergebnis dieser Untersuchungen veranschaulicht die Tabelle auf der folgenden Seite (oben).

Die Untersuchungen zeigen, dass höhere Dosen als Galaktose 15,0 eine alimentäre Hyperglykämie erzeugen. Ein Vergleich der nach Galaktose 15,0 gefundenen Zuckerwerte mit den unter physiologischen Verhältnissen bestehenden Werten, bringt den Nachweis, dass die Grenze der Toleranz gegen Galaktose vermutlich bei etwa 15 g Galaktose erreicht ist. Das Ergebnis dieser Versuche beweist gleichzeitig, dass die Untersuchungen von Frey mit der Dosis Galaktose 20,0 keineswegs als zu niedrig angesehen werden dürfen, wie dies in der Literatur

Name, Alter und Diagnose	Datum	Morgen-Urin	Zeit und Dosis der Belastung Galaktose	Venen-punktion	Zucker im Ge-samtbl. pCt.	Zucker im Serum pCt.	Urin nach 1 Stunde Nylander	Urin nach 2 Stunden Nylander
Frau W., 24 J., Lues	29. 1. 14	Frei von Zucker u. Eiweiss.	8 Uhr 45 Min. 20,0	9 Uhr 45 Min.	0,14	0,14	++	
Frau L., 54 J., Nephritis	29. 1. 14	Albumen kein Zucker.	9 Uhr 5 Min. 20,0	10 „ 5 „	0,11	0,14	Spuren	(—)
Kind Br., 12 J., gesund	29. 1. 14	Frei	9 Uhr 30 Min. 20,0	10 „ 30 „	0,11	0,16	++	+
Frau H., 24 J., gesund	6. 2. 14	„	9 Uhr 10 Min. 15,0	10 „ 10 „	0,08	0,12	(—)	(—)
Frl. N., 23 J., Endaortitis	4. 2. 14	„	9 Uhr 10 Min. 15,0	10 „ 10 „	0,08	0,13	+++	+
Kind Br., 12 J., gesund	22. 1. 14	„	—	9 „	0,08	0,12	(—)	(—)
Frl. N., 23 J.	10. 2. 14	„	—	9 „	—	0,1	(—)	(—)

von einigen vermutet wurde. Zum Vergleiche bringe ich noch einige Blutzuckerbestimmungen teils unter physiologischen Verhältnissen, teils nach Belastung mit verschiedenen Zuckerarten in Uebersichtstabelle.

Name, Alter, Diagnose	Morgen-Urin	Phys. Zuckerwerte		Belastung mit Dextrose 100,0		Urin	Belastung mit Galaktose		Urin nach 1 Stunde	Urin nach 2 Std.
		im Gesamtbl. pCt.	im Serum pCt.	Zucker im Gesamtbl. pCt.	im Serum pCt.	Nylander	im Gesamtblut pCt.	im Serum pCt.	Nylander	Nylander
O. L., 16 J., Neurasth.	Frei von Zucker u. Eiweiss	0,11	0,12	0,17	0,20	—	30,0 g 0,09	0,14	++	+
E. E., 18 J.	do.	0,12	0,12	—	—	—	40,0 g 0,17	0,2	+++	++
Fr. N., 41 J., Neurasth.	do.	0,10	0,13	0,06	0,072	—	30,0 g 0,072	0,11	++	+

Der zuletzt erwähnte Versuch (Fall 62, 63, 64) ist besonders interessant. Die neurasthenische Patientin weist in der Familienanamnese Gicht und Diabetes auf. Ihr physiologischer Zuckerwert ist leicht erhöht (0,13 pCt.). Nach Belastung mit Galaktose sinkt der physiologische Wert im Gesamtblut von 0,1 pCt. auf 0,072 pCt. und im Serum von 0,13 pCt. auf 0,11 pCt. unter gleichzeitigem Ausscheiden von Zucker im Harn. Nach Belastung mit Dextrose sinken die Zuckerwerte noch tiefer, nämlich auf 0,06 pCt. im Gesamtblut und 0,072 pCt. im Serum, ohne dass Glykosurie auftritt.

Ich gehe nun über zum dritten Teil meiner Untersuchungen, zur Prüfung der Toleranz gegen Galaktose bei menstruierenden Frauen. Vergleichsweise wurde in einem Fall auch Laktose verwendet und die

von Schirokauer bereits veröffentlichten vier Fälle über Belastung mit Lävulose meinen Protokollen eingereiht. Die folgende Tabelle gibt eine Uebersicht über das Ergebnis dieser Versuche.

Laufende Nr.	Name, Alter und Diagnose	Datum	Dosis	Zucker im Serum pCt.	Urin Nylander	Wieder untersucht während der Menstruation	Dosis	Zucker im Serum pCt.	[illegible]
47, 48	Frl. H., 18 J., gesund	23. 10. 12	Lävulose 100,0	0,16	—	28. 10. 12	Lävulose 100,0	0,12	–
49, 50	Frl. Sch., 20 J., Chlorose	2. 10. 12	Lävulose 100,0	0,13	+++	—	Lävulose 100,0	0,14 (im Gesamtblut 0,09)	–
51, 52	Frau M., 35 J., Neurasthenie	8. 5. 12	Lävulose 100,0	0,13	—	14. 5. 12	Lävulose 100,0	0,12	–
53, 54	Frau D., 25 J., Omarthritis	9. 5. 12	Lävulose 100,0	0,12	—	19. 5. 12	Lävulose 100,0	0,12	–
95, 97	Frl. H., 36 J., gesund	28. 1. 14	Laktose 80,0	0,17	+++	4. 2. 14	Laktose 80,0	0,14	[illegible]

Laufende Nr.	Name, Alter und Diagnose	Datum	Dosis Galaktose	Zucker im Serum pCt.	Urin Nylander	Datum der Menstruation	Dosis Galaktose	Zucker im Serum pCt.	[illegible]
66, 67	Frl. M., 22 J., gesund	7. 11. 13	30,0	0,13	++	3. 1. 14	30,0	0,11	[illegible]
73, 75	Frau D., 35 J., gesund	3. 11. 13	40,0	0,09	+	22. 12. 13	40,0	0,07	[illegible]
74, 85	Frau L., 37 J., Neurasthenie	11. 12. 13	40,0	0,12	—	31. 12. 13	40,0	0,12	–
76, 77	Frau H., 41 J., gesund	2. 1. 14	40,0	0,19	+++	23. 12. 13	40,0	0,16	[illegible]
79, 80	Frau Z. L., 29 J., gesund	19. 12. 13	40,0	0,19	+++	8. 1. 14	40,0	0,17	[illegible]
81, 83	Frl. Sch., 23 J., Lumbago	20. 12. 13	40,0	0,13	++	6. 1. 14	40,0	0,11	–
84, 86	Frl. K., 47 J., Hemicrania	30. 12. 13	40,0	0,165	+	10. 1. 14	40,0	0,135	–
89, 93	Frl. J., 14 J., Epistaxis	5. 1. 14	40,0	0,13	—	17. 1. 14	40,0	0,17	–
90, 94	Frau K., 45 J., gesund	9. 1. 14	40,0	0,17	—	28. 1. 14	40,0	0,10	–
91, 96	Frau H., 39 J., gesund	10. 1. 14	40,0	0,17	+++	15. 1. 14	40,0	0,13	[illegible]

Wie aus vorstehender Tabelle ersichtlich ist, fanden sich nach Belastung mit Galaktose unter 11 Fällen 9 mal die Zuckerwerte des Serums während der Menstruation ganz beträchtlich vermindert, einmal zeigten die Zuckerwerte keine Aenderung (Fall 74/85) und einmal bei einem



noch unentwickelten aber menstruierenden 14 Jahre alten Mädchen (Fall 89/93) waren sie sogar erhöht. Der mit Laktose angestellte Versuch zeigte eine bedeutende Verminderung des Serumzuckers während der Menstruation und bei den Versuchen, die mit Belastung von Lävulose ausgeführt wurden, war unter 4 Fällen der Serumzucker während der Menstruation 2mal vermindert, einmal unverändert und einmal (Fall 49/50) bei einem chlorotischen Mädchen erhöht.

Es ergibt sich also aus meinen Versuchen, dass während der Menstruation die Toleranz gegen Galaktose erhöht ist und es ist höchstwahrscheinlich, dass sich diese Toleranzsteigerung während der Menstruation nicht auf die Galaktose allein beschränkt, sondern dass ganz allgemein eine Steigerung der Toleranz gegen Zucker überhaupt eintritt, wie es die mit Laktose (Fall 95/97) und Lävulose (Fall 47/48; 51/52) untersuchten Fälle zeigen.

Die einzige Patientin, welche nach Belastung mit Galaktose während der Menstruation mit erhöhten Zuckerwerten im Serum reagierte, fing eben erst an zu menstruieren, ist 14 Jahre alt und eigentlich noch ein Kind, bei dem sicherlich noch nicht alle Organe entwickelt sind (Achselhaare sind noch nicht vorhanden). Die andere Patientin, deren Zuckerwerte vor und während der Menstruation gleich blieben (Fall 74/85) ist eine äusserst erregte Patientin mit höchst labilem, sympathischem Nervensystem, die über heftiges Herzklopfen, plötzliche Schweissausbrüche usw. klagt. Im übrigen zeigte sich bei dieser Patientin im Verlauf der Beobachtung eine leichte Struma, die das Krankheitsbild wohl doch als thyreotoxisches erscheinen lässt.

Da ich annahm, dass die Toleranzsteigerung während der Menstruation bei Frauen mit funktionstüchtigen Ovarien auf einer Hormonwirkung der Eierstöcke beruhe, habe ich weitere Untersuchungen angestellt, indem ich verschiedene Ovarialpräparate am Tage vor dem Versuch intramusculär injicierte. Nachfolgende Tabelle enthält das Resultat dieser Untersuchungen.

Versuche, welche nach Injection von Ovarialpräparaten angestellt wurden.

Laufende Nummer	Kaninchen-Gewicht g	Dosis Galaktose	Zucker im Gesamtblut pCt.	Zucker im Serum pCt.	Injection	Dosis Galaktose	Zucker im Gesamtblut pCt.	Zucker im Serum pCt.
40/45	3000	2,0	0,15	0,245	3.2.14 eine Ampulle „Biovar Poehl".	4.2.14 2,0	0,072	0,20
42/46	3150	2,0	0,15	0,28	5.2.14 eine Ampulle „Biovar Poehl".	6.2.14 2,0	0,22	0,27
39/41	3200	2,0	0,22	0,28	5.2.14 eine Ampulle „Biovar Poehl".	—	0,14	0,19

Wie aus den beiden Tabellen ersichtlich ist, hat die Verabfolgung von Ovarialpräparaten vor der Belastung mit Galaktose gleichfalls eine Steigerung der Toleranz gegen Galaktose bewirkt. Am auffallendsten war die Wirkung bei jenem 14jährigen Mädchen (Fall 89/93/109), von dem ich annehme, dass es noch nicht vollkommen entwickelt war. Das

Laufende Nummer	Name, Alter und Diagnose	Dosis Galaktose	Zucker im Gesamtblut pCt.	Zucker im Serum pCt.	Injection	Dosis Galaktose	Zucker im Gesamtblut pCt.	Zucker im Serum pCt.
89/109	Frl. F., 14 Jahre, Epistaxis.	40,0	0,09	0,13	11.2.14 eine Ampulle „Luteovar Poehl“.	12. 2. 1914 40,0	0,055	0,090
91/103	Fr. H., 39 Jahre, gesund.	40,0	0,16	0,17	6.2.14 eine Ampulle „Biovar Poehl“.	7. 2. 1914 40,0	0,10	0,17
84/86/88	Frl. K., 47 J. Hemicrania.	40,0	0,14	0,165	13.2.14 eine Ampulle „Luteovar Poehl“.	14. 2. 1914 40,0	0,125	0,165
74/85/88	Fr. L., 37 J. Morb. Basedow Iucip.	40,0	0,11	0,12	13.2.14 eine Ampulle „Luteovar Poehl“.	14. 2. 1914 40,0	0,125	0,185

Mädchen, das als einzigste Patientin während der Menstruation eine Verminderung der Toleranz gegen Galaktose gezeigt hatte, reagierte nach intramusculärer Einspritzung einer Ampulle „Luteovar Poehl“ mit einer ganz bedeutenden Steigerung der Galaktosetoleranz. Ihre Zuckerwerte (0,09 pCt. im Gesamtblut und 0,13 pCt. im Serum), welche während der Menstruation einen Anstieg erfahren hatten (auf 0,12 pCt. im Gesamtblut und 0,17 pCt. im Serum), fielen nach Vorbehandlung mit „Luteovar Poehl“ auf 0,055 pCt. im Gesamtblut und 0,09 pCt. im Serum. Bemerkenswert ist in diesem Falle besonders der niedere Wert im Gesamtblut, wie ich überhaupt fast ohne Ausnahme im Gesamtblut etwas niedrigere Werte ermittelt habe als im Serum.

Auch die mit „Biovar Poehl“ angestellten Versuche ergaben eine Toleranzsteigerung gegen Galaktose (Versuche Nr. 39/41; 40/45; 42/46; 91/96/103).

Das Gegenstück zu dem oben geschilderten Fall (Nr. 89/93/109), bei welchem die während der Menstruation vermisste Toleranzsteigerung durch Verabfolgung von Ovarialpräparaten erreicht wurde, bildet der Versuch, der an jener mit Morb. Based. incipiens behafteten Patientin ausgeführt wurde (Fall 74/85/88). Während zur Zeit der Menstruation sich ihr Blutzuckerspiegel noch auf demselben Niveau gehalten hatte wie vorher, zeigte sich nach Einspritzung einer Ampulle „Luteovar Poehl“ eine bedeutende Verminderung der Toleranz gegen Galaktose. Die Zuckerwerte betrugen 0,125 pCt. im Gesamtblut, 0,185 pCt. im Serum gegenüber den früher ermittelten Werten von 0,12 pCt. Ich begnüge mich mit der Feststellung dieser Tatsache. Ob der thyreotoxische Zustand der Patientin, ob die Variabilität der verwandten Präparate für den Ausfall der Untersuchung verantwortlich zu machen ist, lasse ich unerklärt. Sicherlich ist beides möglich. Biedl hat nachgewiesen, dass einige Ovarialpräparate Adrenalin enthalten, eine Substanz, die bekanntlich in entgegengesetztem Sinne wirkt. Es ist bekannt und wird besonders von Kraus vertreten, dass von den Drüsen mit innerer Secretion antagonistische Wechselwirkungen hemmender und fördernder Art auf das sympathische

Nervensystem ausgehen; den in derselben Richtung wirkenden Stoffen der Schilddrüse und der Nebenniere stellte man bis jetzt als einzigen Antagonisten das Pankreas gegenüber. Ich glaube aus meinen Doppelversuchen mit dem Ergebnis der Toleranzsteigerung zur Zeit der Höchstfunction der Ovarien einerseits und der Toleranzsteigerung nach Injection von Ovariensubstanz andererseits den Schluss ziehen zu müssen, dass die Ovarhormone es sind, welche während der Menstruation die Toleranzsteigerung verursacht haben. Die Ovarien scheinen also ähnlich zu wirken wie das Pankreas. Die Glykosurie bei Pankreaserkrankungen hat durch die klassischen Versuche von v. Mering und Minkowski, die bei Morbus Basedowi auftretende Zuckerausscheidung hat durch die Exstirpation der Epithelkörperchen und durch Verabreichung von Schilddrüsensubstanz ihre wissenschaftlich-ätiologische Erklärung gefunden. Es liegt mir fern, meine bescheidenen Versuche mit den erwähnten messen zu wollen, doch sind sie in eine entfernte Parallele dazu zu stellen, weil sie in analoger Weise eine experimentelle Erklärung geben für eine Fülle von Tatsachen, die bisher lediglich statistisch registriert worden sind, Tatsachen, welche, so heterogen sie auch scheinen, doch das Gemeinsame haben, dass bei Frauen Diabetes resp. Hyperglykämie auftritt zu einer Zeit, wo notorischerweise die Function der Ovarien ausgeschaltet ist. Ich erwähne nur, dass Neumann über diabetische, vor der Heirat gesunde Frauen berichtet, welche sämtlich ihren Diabetes zwischen zwei oder während einer Schwangerschaft erwarben. Schirokauer fand bei trächtigen Kaninchen kurz vor dem Wurf eine beträchtliche Hyperglykämie. Dass Amenorrhoe und mangelnde Conception mit Diabetes vergesellschaftet ist, ist längst bekannt. Lereboullet fand bei diabetischen Frauen eine Atrophie des Ovarialsystems und die statistische Aufzeichnung, wonach in Familien mit diabetischer Anlage die Frauen später als die Männer erkranken, lässt sich auch in dem Sinnne deuten, dass das Klimakterium dabei eine Rolle spielt.

Ich rekapituliere zum Schluss das Ergebnis meiner Untersuchungen:

1. Beim Kaninchen liegt die Toleranzgrenze für Galaktose schon bei 1 g.
2. Von Dextrose, Galaktose und Laktose erzeugen schon ganz kleine Dosen eine Hyperglykämie beim Kaninchen, während von Lävulose relativ hohe Dosen vertragen werden.
3. Beim Menschen liegt die Toleranzgrenze für Galaktose nicht, wie bisher angenommen, bei 40,0, sondern niedriger, wahrscheinlich bei etwa 15,0 g.
4. Während der Menstruation ist die Toleranz gegen Galaktose erhöht. Diese Toleranzerhöhung scheint sich auch auf andere Zuckerarten zu erstrecken.
5. Die Hormone der Ovarien stehen in Beziehung zum Zuckerstoffwechsel.



Versuchsprotokolle.

I. Versuche an Kaninchen zur Ermittlung des physiologischen Blutzuckergehaltes.

Versuch Nr. 1. 21. 10. 1913. 1950 g schweres Kaninchen. Urin frei. Blutentnahme aus der Carotis.

Titration: 5 ccm Gesamtblut verbrauchen 0,65 ccm $KMnO_4$ entspr. 3,0 Zucker
5 „ Serum „ 0,7 „ „ „ 3,25 „
5 „ „ „ 0,7 „ „ „ 3,25 „

Im Gesamtblut 0,12 pCt. Zucker, im Serum 0,13 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 2. 6. 11. 13. 1850 g schweres Kaninchen. Urin frei. Blutentnahme aus der Carotis.

Titration: 5 ccm Gesamtblut verbrauchen 0,85 ccm $KMnO_4$ entspr. 4,0 Zucker
5 „ Serum „ 0,9 „ „ „ 4,25 „
5 „ „ „ 0,9 „ „ „ 4,25 „

Im Gesamtblut 0,16 pCt. Zucker, im Serum 0,17 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 3. 28. 11. 13. 2075 g schweres Kaninchen, dasselbe Tier, das am 31. 10. bei Versuch Nr. 14 nach Belastung mit Galaktose 1,0 im Gesamtblut einen Zuckerwert von 0,16 pCt., im Serum einen Zuckerwert von 0,2 pCt. hatte. Seine physiologischen Blutzuckerwerte wurden als folgende ermittelt.

Titration: 5 ccm Gesamtblut verbrauchen 0,45 ccm $KMnO_4$ entspr. 2,05 Zucker
5 „ Serum „ 0,85 „ „ „ 4,0 „
5 „ „ „ 0,85 „ „ „ 4,0 „

Im Gesamtblut 0,082 pCt. Zucker, im Serum 0,16 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 4. 8. 1. 14. Kaninchen. Blutentnahme aus der Carotis. Urin frei.

Titration: $2^1/_2$ ccm Serum verbrauchen 0,55 ccm $KMnO_4$ entspr. 2,5 Zucker
5 „ „ „ 1,05 „ „ „ 5,0 „

Im Serum 0,2 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 5. 8. 1 14. Kaninchen. Blutentnahme aus der Carotis. Urin frei.

Titration: 5 ccm Serum verbrauchten 0,8 ccm $KMnO_4$ entspr. 3,75 Zucker

Im Serum 0,15 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 6. Kaninchen. Blutentnahme aus der Carotis.

Titration: 5 ccm Gesamtblut verbrauchen 1,0 ccm $KMnO_4$ entspr. 4,75 Zucker
5 „ Serum „ 1,0 „ „ „ 4,75 „

Im Gesamtblut und Serum 0,19 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 7. 10. 1. 14. 2000 g schweres Kaninchen. Urin frei. Blutentnahme aus der Carotis.

Titration: 5 ccm Gesamtblut verbrauchen 0,9 ccm $KMnO_4$ entspr. 4,25 Zucker
5 „ Serum „ 0,9 „ „ „ 4,25 „
$2^1/_2$ „ „ „ 0,5 „ „ „ 2,25 „

Im Gesamtblut und Serum 0,17 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 8. 24. 1. 14. 2500 g schweres Kaninchen. Dasselbe Tier, das in den Versuchen Nr. 32 und 34 schon mit Dextrose 1,0 und Laktose 2,0 belastet worden war. Kräftiges Tier; wurde entblutet.

Titration: 5 ccm Gesamtblut verbrauchen 0,7 ccm $KMnO_4$ entspr. 3,25 Zucker
5 „ „ „ 0,7 „ „ „ 3,25 „
5 „ Serum „ 0,8 „ „ „ 3,75 „
5 „ „ „ 0,8 „ „ „ 3,75 „
5 „ „ „ 0,8 „ „ „ 3,75 „

Im Gesamtblut 0,13 pCt. Zucker, im Serum 0,15 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 9. 14. 2. 14. 3000 g schweres Kaninchen. Wurde entblutet.

Titration: 5 ccm Gesamtblut verbrauchen 0,45 ccm $KMnO_4$ entspr. 2,0 Zucker
5 „ Serum „ 0,7 „ „ „ 3,25 „

Im Gesamtblut 0,08 pCt. Zucker, im Serum 0,13 pCt. Zucker.



II. Versuche an Kaninchen nach Belastung mit verschiedenen Zuckerarten.

Versuch Nr. 10. 22. 10. 13. 1850 g schweres Kaninchen. Um 3 Uhr 10 Min. Eingabe von Galaktose 10,0. Blutentnahme um 4 Uhr 10 Min.

Titration:					
$2^1/_2$ ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,7 ccm $KMnO_4$	entspr.	3,25 Zucker
5 „	„	„	1,5 „	„	7,5 „
5 „	Serum	„	1,6 „	„	7,75 „
5 „	„	„	1,6 „	„	7,75 „

Im Gesamtblut 0,3 pCt. Zucker, im Serum 0,31 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 11. 24. 10. 13. 1850 g schweres Kaninchen. Um 2 Uhr 30 Min. Eingabe von Galaktose 5,0. Blutentnahme um 3 Uhr 30 Min.

Titration:					
$2^1/_2$ ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,85 ccm $KMnO_4$	entspr.	4,0 Zucker
5 „	„	„	1,75 „	„	8,5 „
5 „	Serum	„	1,85 „	„	9,0 „
5 „	„	„	1,85 „	„	9,0 „

Im Gesamtblut 0,34 pCt. Zucker, im Serum 0,36 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 12. 27. 10. 13. 2000 g schweres Kaninchen. Um 2 Uhr 10 Min. Eingabe von Galaktose 3,0. Um 3 Uhr 10 Min. Blutentnahme.

Titration:					
5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	1,4 ccm $KMnO_4$	entspr.	6,7 Zucker
5 „	„	„	1,4 „	„	6,7 „
5 „	Serum	„	1,45 „	„	7,0 „
5 „	„	„	1,45 „	„	7,0 „

Im Gesamtblut 0,26 pCt. Zucker, im Serum 0,28 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 13. 29. 10. 13. 2050 g schweres Kaninchen. Um 1 Uhr 30 Min. Eingabe von Galaktose 1,0. Um 2 Uhr 30 Min. Blutentnahme.

Titration:					
$2^1/_2$ ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,25 ccm $KMnO_4$	entspr.	1,25 Zucker
5 „	„	„	0,55 „	„	2,5 „
5 „	Serum	„	0,7 „	„	3,25 „
5 „	„	„	0,7 „	„	3,25 „

Im Gesamtblut 0,1 pCt. Zucker, im Serum 0,13 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 14. 31. 10. 13. 2075 g schweres Kaninchen. Um 2 Uhr 30 Min. Eingabe von Galaktose 1,0. Um 3 Uhr 30 Min. Blutentnahme.

Titration:					
$2^1/_2$ ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,4 ccm $KMnO_4$	entspr.	1,8 Zucker
5 „	„	„	0,85 „	„	4,0 „
5 „	Serum	„	1,05 „	„	5,0 „
5 „	„	„	1,05 „	„	5,0 „

Im Gesamtblut 0,16 pCt. Zucker, im Serum 0,2 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 15. 1. 11. 13. 2020 g schweres Kaninchen. Um 2 Uhr 30 Min. Eingabe von Galaktose 1,0 Um 3 Uhr 30 Min. Blutentnahme.

Titration:					
$2^1/_2$ ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,3 ccm $KMnO_4$	entspr.	1,1375 Zucker
5 „	„	„	0,6 „	„	2,75 „
5 „	Serum	„	0,85 „	„	4,0 „
5 „	„	„	0,85 „	„	4,0 „

Im Gesamtblut 0,11 pCt. Zucker, im Serum 0,16 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 16. 3. 11. 13. 2000 g schweres Kaninchen. Um 2 Uhr 30 Min. Eingabe von Galaktose 1,5. Um 3 Uhr 30 Min. Blutentnahme.

Titration:					
$2^1/_2$ ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,4 ccm $KMnO_4$	entspr.	1,8 Zucker
5 „	„	„	0,85 „	„	4,0 „
5 „	Serum	„	1,05 „	„	5,0 „
5 „	„	„	1,05 „	„	5,0 „

Im Gesamtblut 0,16 pCt. Zucker, im Serum 0,2 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 17. 7. 11. 13. 1850 g schweres Kaninchen. Dasselbe Tier, das in Versuch Nr. 11 nach Belastung mit Galaktose 5,0 am 24. 11. 13 untersucht worden war. Um 2 Uhr 30 Min. Eingabe von Lävulose 20,6. Um 3 Uhr 30 Min. Blutentnahme.

Titration:					
$2^1/_2$ ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,45 ccm $KMnO_4$	entspr.	2,3 Zucker
5 „	„	„	0,95 „	„	4,5 „
5 „	Serum	„	1,05 „	„	5,0 „
5 „	„	„	1,0 „	„	4,75 „

Im Gesamtblut 0,18 pCt. Zucker, im Serum 0,2 pCt. Zucker.



Versuch Nr. 18. 10. 11. 13. 2300 g schweres Kaninchen. Um 2 Uhr Eingabe von Lävulose 20,0. Um 3 Uhr Blutentnahme Dasselbe Tier, dessen physiologischer Wert im Gesamtblut 0,082, im Serum 0,16 pCt. war.

Titration:	Menge		verbrauchen	ccm $KMnO_4$	entspr.	Zucker
	2½ ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,4 ccm $KMnO_4$	entspr. 1,8	Zucker
	5 „	„	„	0,8 „ „	„ 3,75	„
	5 „	Serum	„	0,95 „ „	„ 4.5	„
	5 „	„	„	0,95 „ „	„ 4,5	„

Im Gesamtblut 0,15 pCt. Zucker, im Serum 0,18 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 19. 12. 11. 13. 2120 g schweres Kaninchen. Um 1 Uhr 30 Min Eingabe von Dextrose 20,0. Um 2 Uhr 30 Min. Blutentnahme.

Titration:	Menge		verbrauchen	ccm $KMnO_4$	entspr.	Zucker
	2½ ccm	Gesamtblut	verbrauchen	1,5 ccm $KMnO_4$	entspr. 7,25	Zucker
	5 „	„	„	2,9 „ „	„ 14,5	„
	5 „	Serum	„	3,3 „ „	„ 16,5	„
	5 „	„	„	3,3 „ „	„ 16,5	„

Im Gesamtblut 0,58 pCt. Zucker, im Serum 0,66 pCt. Zucker.

Das Tier starb nach dem Versuch.

Versuch Nr. 20. 14. 11. 13. 2400 g schweres Kaninchen. Um 2 Uhr Eingabe von Galaktose 2,0. Um 3 Uhr Blutentnahme.

Titration:	Menge		verbrauchen	ccm $KMnO_4$	entspr.	Zucker
	2½ ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,55 ccm $KMnO_4$	entspr. 2,5	Zucker
	5 „	„	„	1,2 „ „	„ 5,75	„
	2½ „	Serum	„	0,7 „ „	„ 3.25	„
	5 „	„	„	1,35 „ „	„ 6,5	„

Im Gesamtblut 0,23 pCt. Zucker, im Serum 0,26 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 21. 17. 11. 13. 2300 g schweres Kaninchen. Um 2 Uhr 30 Min. Eingabe von Dextrose 10,0. Um 3 Uhr 30 Min. Blutentnahme.

Titration:	Menge		verbrauchen	ccm $KMnO_4$	entspr.	Zucker
	2½ ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,8 ccm $KMnO_4$	entspr. 3,75	Zucker
	5 „	„	„	1,6 „ „	„ 7,75	„
	5 „	Serum	„	1,7 „ „	„ 8,25	„
	5 „	„	„	1,7 „ „	„ 8,25	„

Im Gesamtblut 0,31 pCt. Zucker, im Serum 0,33 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 22. 21. 11. 13. 2000 g schweres Kaninchen. Um 2 Uhr 30 Min. Eingabe von Lävulose 10,0. Um 3 Uhr 30 Min. Blutentnahme.

Titration:	Menge		verbrauchen	ccm $KMnO_4$	entspr.	Zucker
	2½ ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,4 ccm $KMnO_4$	entspr. 1,8	Zucker
	5 „	„	„	0,85 „ „	„ 4,0	„
	2½ „	Serum	„	0,4 „ „	„ 1,8	„
	5 „	„	„	0,75 „ „	„ 3,5	„

Im Gesamtblut 0,16 pCt. Zucker, im Serum 0,14 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 23. 24. 11. 13. 2120 g schweres Kaninchen. Um 10 Uhr 45 Min. Eingabe von Lävulose 15,0. Um 11 Uhr 45 Min. Blutentnahme.

Titration:	Menge		verbrauchen	ccm $KMnO_4$	entspr.	Zucker
	2½ ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,65 ccm $KMnO_4$	entspr. 3,0	Zucker
	5 „	„	„	1,3 „ „	„ 6,25	„
	5 „	Serum	„	1,3 „ „	„ 6,25	„
	5 „	„	„	1,3 „ „	„ 6,25	„

Im Gesamtblut 0,25 pCt. Zucker, im Serum 0,25 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 24. 26. 11. 13. 2200 g schweres Kaninchen. Um 2 Uhr 10 Min. Eingabe von Galaktose 2,0. Um 3 Uhr 10 Min. Blutentnahme.

Titration:	Menge		verbrauchen	ccm $KMnO_4$	entspr.	Zucker
	2½ ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,75 ccm $KMnO_4$	entspr. 3,5	Zucker
	5 „	„	„	1,5 „ „	„ 7,5	„
	5 „	Serum	„	1,5 „ „	„ 7,5	„
	5 „	„	„	1,5 „ „	„ 7,5	„

Im Gesamtblut und Serum 0,3 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 25. 3. 12. 13. 2000 g schweres Kaninchen. Um 1 Uhr 20 Min. Eingabe von Laktose 10,0. Um 2 Uhr 20 Min. Blutentnahme.

Titration:	Menge		verbrauchen	ccm $KMnO_4$	entspr.	Zucker
	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,95 ccm $KMnO_4$	entspr. 4,5	Zucker
	2½ „	Serum	„	0,6 „ „	„ 2,75	„
	5 „	„	„	1,15 „ „	„ 5,5	„

Im Gesamtblut 0,18 pCt. Zucker, im Serum 0,22 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 26. 5. 12. 13. Dasselbe 2020 g schwere Kaninchen, das am 1. 11. 13 nach Eingabe von Galaktose 1,0 beim Versuch Nr. 15 im Gesamtblut 0,11 pCt. und im Serum 0,16 pCt. Zucker hatte. Es bekam um 1 Uhr 45 Min. Lävulose 10,0. Um 2 Uhr 45 Min. Blutentnahme.

Titration:									
	2½	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,35	ccm $KMnO_4$	entspr.	1,75	Zucker
	5	„	„	„	0,65	„	„	3,0	„
	5	„	Serum	„	0,65	„	„	3,0	„
	5	„	„	„	0,65	„	„	3.0	„

Im Gesamtblut und Serum 0,12 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 27. 8. 12. 13. 2000 g schweres Kaninchen, dasselbe Tier, das am 3. 11. 13 bei Versuch Nr. 16 nach Eingabe von Galaktose 1,5 im Gesamtblut 0,16 pCt. und im Serum 0,2 pCt. Zucker hatte. Es bekam um 2 Uhr 45 Min. Dextrose 10,0. Um 3 Uhr 45 Min. Blutentnahme.

Titration:									
	5	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	1,15	ccm $KMnO_4$	entspr.	5,5	Zucker
	5	„	„	„	1,15	„	„	5,5	„
	5	„	Serum	„	1,5	„	„	7,25	„
	2½	„	„	„	0,8	„	„	3,75	„

Im Gesamtblut 0,22 pCt. Zucker, im Serum 0,29 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 28. 11. 12. 13. 2120 g schweres Kaninchen. Dasselbe Tier, das bei Versuch Nr. 23 am 24. 11. nach Eingabe von Lävulose 15,0 im Gesamtblut und im Serum 0,25 pCt. Zucker hatte. Es bekam um 2 Uhr 16 Min. Laktose 5,0. Um 3 Uhr 16 Min. Blutentnahme.

Titration:									
	5	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	1,5	ccm $KMnO_4$	entspr.	7,25	Zucker
	5	„	„	„	1,5	„	„	7,25	„
	2½	„	Serum	„	0,8	„	„	3,75	„
	5	„	„	„	1,5	„	„	7,25	„

Im Gesamtblut und im Serum 0,29 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 29. 12. 12. 13. 2000 g schweres Kaninchen. Um 2 Uhr Eingabe von Laktose 2,5. Um 3 Uhr Blutentnahme.

Titration:									
	5	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	1,05	ccm $KMnO_4$	entspr.	5,0	Zucker
	5	„	„	„	1,05	„	„	5,0	„
	5	„	Serum	„	1,2	„	„	5,75	„
	5	„	„	„	1,2	„	„	5,75	„

Im Gesamtblut 0,2 pCt. Zucker, im Serum 0,23 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 30. 19. 12. 13. Dasselbe Tier bekam am 19. 12. 13 um 1 Uhr 30 Min. Galaktose 1,0. Um 2 Uhr 30 Min. Blutentnahme.

Titration:									
	5	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,95	ccm $KMnO_4$	entspr.	4,5	Zucker
	2½	„	„	„	0,5	„	„	2,25	„
	5	„	Serum	„	1,2	„	„	5,75	„
	5	„	„	„	1,2	„	„	5,75	„

Im Gesamtblut 0,18 pCt. Zucker, im Serum 0,23 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 31. 2. 1. 14. 2000 g schweres Kaninchen. Dasselbe Tier, das bei Versuch Nr. 25 nach Eingabe von Laktose 10,0 im Gesamtblut 0,18 pCt. und im Serum 0,22 pCt. Zucker hatte. Es bekam um 8 Uhr 40 Min. Dextrose 5,0. Um 9 Uhr 40 Min. Blutentnahme.

Titration:									
	5	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	1,2	ccm $KMnO_4$	entspr.	5,75	Zucker
	2½	„	„	„	0,55	„	„	2,5	„
	5	„	Serum	„	1,55	„	„	7,5	„
	5	„	„	„	1,55	„	„	7,5	„

Im Gesamtblut 0,23 pCt. Zucker, im Serum 0,3 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 32. 5. 1. 14. 2500 g schweres Kaninchen bekam um 1 Uhr 15 Min. Dextrose. Um 2 Uhr 15 Min. Blutentnahme.

Titration:									
	5	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,65	ccm $KMnO_4$	entspr.	3,0	Zucker
	5	„	„	„	0,65	„	„	3,0	„
	5	„	Serum	„	0,9	„	„	4,25	„
	5	„	„	„	0,85	„	„	4,0	„

Im Gesamtblut 0,12 pCt. Zucker, im Serum 0,17 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 33. 9. 1. 14. 2550 g schweres Kaninchen. Eingabe von Dextrose 2,5 um 1 Uhr 30 Min. Um 2 Uhr 30 Min. Blutentnahme.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,95 ccm $KMnO_4$	entspr. 4,5 Zucker
	5 „	Serum	„	0,95 „ „	„ 4,5 „
	5 „	„	„	1,0 „ „	„ 4,75 „

Im Gesamtblut und Serum 0,18 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 34. 19. 1. 14. 2500 g schweres Kaninchen, dasselbe Tier, das bei Versuch Nr. 32 nach Eingabe von Dextrose 1,0 im Gesamtblut 0,12 und im Serum 0,17 pCt. Zucker hatte. Es bekam um 12 Uhr Laktose 2,0. Blutentnahme nach einer Stunde.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,85 ccm $KMnO_4$	entspr. 4,0 Zucker
	5 „	Serum	„	1,0 „ „	„ 4,75 „
	5 „	„	„	1,0 „ „	„ 4,75 „

Im Gesamtblut 0,16 pCt. Zucker, im Serum 0,19 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 35. 26. 1. 14. 2650 g schweres Kaninchen bekam um 1 Uhr 30 Min. Laktose 2,0. Blutentnahme nach einer Stunde.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	1,0 ccm $KMnO_4$	entspr. 4,75 Zucker
	5 „	„	„	1,0 „ „	„ 4,75 „
	5 „	Serum	„	1,25 „ „	„ 6,0 „
	5 „	„	„	1,25 „ „	„ 6,0 „

Im Gesamtblut 0,19 pCt. Zucker, im Serum 0,24 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 36. 30. 1. 14. Dasselbe 2650 g schwere Kaninchen bekam um 12 Uhr 30 Min. wiederum Laktose 2,0. Blutentnahme nach 2 Stunden.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,55 ccm $KMnO_4$	entspr. 2,5 Zucker
	5 „	Serum	„	0,75 „ „	„ 3,5 „
	5 „	„	„	0,75 „ „	„ 3,5 „

Im Gesamtblut 0,10 pCt. Zucker, im Serum 0,14 pCt. Zucker.

III. Versuche an Kaninchen, die mit Injectionen von Ovarialpräparaten vorbehandelt wurden.

Versuch Nr. 37. 30. 1. 14. 3000 g schweres Kaninchen bekam um 2 Uhr 30 Min. Galaktose 2,0. Blutentnahme nach einer Stunde.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,5 ccm $KMnO_4$	entspr. 2,250 Zucker
	5 „	„	„	0,5 „ „	„ 2,25 „
	5 „	Serum	„	0,9 „ „	„ 4,25 „
	5 „	„	„	0,9 „ „	„ 4,25 „

Im Gesamtblut 0,09 pCt. Zucker, im Serum 0,17 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 38. 2. 2. 14. Dasselbe 3000 g schwere Kaninchen bekam um 9 Uhr 30 Min. intravenös eine Ampulle „Biovar Poehl“ injiciert um 1 Uhr 30 Min.: Eingabe von Galaktose 2,0. Blutentnahme um 2 Uhr 30 Min.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,5 ccm $KMnO_4$	entspr. 2,25 Zucker
	5 „	„	„	0,5 „ „	„ 2,25 „
	5 „	Serum	„	0,9 „ „	„ 4,25 „
	5 „	„	„	0,9 „ „	„ 4,25 „

Im Gesamtblut 0,09 pCt. Zucker, im Serum 0,17 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 39. 2. 2. 14. 3200 g schweres Kaninchen bekam um 9 Uhr Galaktose 2,0. Blutentnahme um 10 Uhr.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	1,15 ccm $KMnO_4$	entspr. 5,5 Zucker
	5 „	„	„	1,15 „ „	„ 5,5 „
	5 „	Serum	„	1,2 „ „	„ 5,75 „
	5 „	„	„	1,2 „ „	„ 5,75 „

Im Gesamtblut 0,22 pCt. Zucker, im Serum 0,28 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 40. 4. 2. 14. 3000 g schweres Kaninchen bekam 3. 2. 14 11 Uhr 30 Min. eine Ampulle „Biovar Poehl“ intravenös injiciert. Am 4. 2. 14 um 10 Uhr 30 Min. Eingabe von Galaktose 2,0. Blutentnahme um 11 Uhr 30 Min.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,4 ccm $KMnO_4$	entspr. 1,8 Zucker
	5 „	„	„	0,4 „ „	„ 1,8 „
	5 „	Serum	„	1,05 „ „	„ 5,0 „
	5 „	„	„	1,05 „ „	„ 5,0 „

Im Gesamtblut 0,072 pCt. Zucker, im Serum 0,2 pCt. Zucker.



Versuch Nr. 41. 6. 2. 14. 3200 g schweres Kaninchen. Dasselbe Tier, das nach Eingabe von Galaktose 2,0 bei Versuch Nr. 39 am 2. 2. 14 im Gesamtblut 0,22 pCt. Zucker, im Serum 0,28 pCt. Zucker hatte. Das Tier bekam am 5. 2. 14 eine Ampulle „Biovar Poehl" injiciert. Am 6. 2. 14 bekam es um 2 Uhr Galaktose 2,0. Blutentnahme um 3 Uhr.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,75 ccm	$KMnO_4$	entspr.	3,5	Zucker
	5 „	Serum	„	1,0 „	„	„	4,75	„
	5 „	„	„	1,0 „	„	„	4,75	„

Im Gesamtblut 0,14 pCt. Zucker, im Serum 0,19 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 42. 6. 2. 14. 3150 g schweres Kaninchen bekam am 5. 2. 14 intravenös eine Ampulle „Biovar Poehl" injiciert. Am 6. 2. 14 um 10 Uhr 45 Min. Eingabe von Galaktose 2,0. Blutentnahme um 11 Uhr 45 Min.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	1,15 ccm	$KMnO_4$	entspr.	5,5	Zucker
	5 „	„	„	1,15 „	„	„	5,5	„
	5 „	Serum	„	1,4 „	„	„	6,75	„
	5 „	„	„	1,4 „	„	„	6,75	„

Im Gesamtblut 0,22 pCt. Zucker, im Serum 0,27 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 43. 9. 2. 14. 3000 g schweres Kaninchen 1 Uhr 30 Min. Eingabe von Galaktose 2,0. Nach einer Stunde Blutentnahme.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,9 ccm	$KMnO_4$	entspr.	4,25	Zucker
	5 „	„	„	0,9 „	„	„	4,25	„
	5 „	Serum	„	1,6 „	„	„	7,75	„
	5 „	„	„	1,6 „	„	„	7,75	„

Im Gesamtblut 0,17 pCt. Zucker, im Serum 0,31 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 44. 12. 2. 14. Dasselbe 3000 g schwere Kaninchen bekam am 11. 2. intravenös eine Ampulle „Luteovar Poehl" injiciert. Am 12. 2. 14 Eingabe von Galaktose 2,0. Blutentnahme nach einer Stunde.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	1,3 ccm	$KMnO_4$	entspr.	6,25	Zucker
	5 „	„	„	1,3 „	„	„	6,25	„
	5 „	Serum	„	1,4 „	„	„	6,75	„
	5 „	„	„	1,4 „	„	„	6,75	„

Im Gesamtblut 0,25 pCt. Zucker, im Serum 0,27 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 45. 13. 2. 14. 3000 g schweres Kaninchen; dasselbe Tier, das am 4. 2. 14 bei Versuch Nr. 40 nach Galaktose 2,0 und voraufgehender Injection von „Biovar Poehl" im Gesamtblut 0,072 pCt. und im Serum 0,2 pCt. Zucker hatte. Es bekam am 13. 2. 14 um 11 Uhr wiederum Galaktose 2,0. Blutentnahme nach einer Stunde.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,8 ccm	$KMnO_4$	entspr.	3,75	Zucker
	5 „	„	„	0,8 „	„	„	3,75	„
	5 „	Serum	„	1,3 „	„	„	6,25	„
	5 „	„	„	1,25 „	„	„	6.0	„

Im Gesamtblut 0,15 pCt. Zucker, im Serum 0,245 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 46. 13. 2. 14. Dasselbe 3150 g schwere Kaninchen, das am 5. 2. 14 intravenös eine Ampulle „Biovar Poehl" injiciert bekam und das nach Eingabe von Galaktose 2,0 im Gesamtblut 0,22 pCt. und im Serum 0,27 pCt. Zucker hatte. Das Tier bekam um 1 Uhr 30 Min. wiederum Galaktose 2,0. Blutentnahme nach einer Stunde.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,80 ccm	$KMnO_4$	entspr.	3,75	Zucker
	5 „	„	„	0,8 „	„	„	3,75	„
	5 „	Serum	„	1,45 „	„	„	7,0	„
	5 „	„	„	1,45 „	„	„	7,0	„

Im Gesamtblut 0,15 pCt. Zucker, im Serum 0,28 pCt. Zucker.

IV. Versuche an Patienten (nüchtern).

Versuch Nr. 47. 23. 10. 12. Frl. H., 18 J., gesund. Erhält Lävulose 100,0. Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin frei.

Titration: 5 ccm Serum verbrauchen 0,85 ccm $KMnO_4$ entspr. 4,0 Zucker.

Im Serum 0,16 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 48. 28. 10. 12. Dieselbe Patientin während der Menstruation. Eingabe von Lävulose 100,0. Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin frei von Zucker.

Titration: 5 ccm Gesamtblut verbrauchen 0,63 ccm $KMnO_4$ entspr. 3,0 Zucker
5 „ Serum „ 0,75 „ „ „ 3,5 „
5 „ „ „ 0,75 „ „ „ 3,5 „

Im Gesamtblut 0,12 pCt. Zucker, im Serum 0,14 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 49. 5. 6. 12. Frl. Sch., 20 J., Chlorose. Erhält Lävulose 100,0 Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin zeigt nach 1 Stunde Spuren von Zucker.

Titration: 5 ccm Serum verbrauchen 0,7 ccm $KMnO_4$ entspr. 3,25 Zucker
5 „ „ „ 0,7 „ „ „ 3,25 „

Im Serum 0,13 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 50. Dieselbe Patientin während der Menstruation. Eingabe von Lävulose 100,0. Nach 1 Stunde Venenpunction.

Titration: 5 ccm Serum verbrauchen 0,75 ccm $KMnO_4$ entspr. 3,5 Zucker
5 „ „ „ 0,75 „ „ „ 3,5 „
5 „ Gesamtblut „ 0,5 „ „ „ 2,25 „

Im Serum 0,14 pCt. Zucker, im Gesamtblut 0,09 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 51. 8. 5. 12. Frau M, 35 J., Neurasthenie. Erhält Lävulose 100,0. Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin bleibt frei von Zucker.

Titration: 5 ccm Serum verbrauchen 0,7 ccm $KMnO_4$ entspr. 3,25 Zucker
5 „ „ „ 0,7 „ „ „ 3,25 „
10 „ „ „ 1,3 „ „ „ 6,25 „

Im Serum 0,13 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 52. 14. 5. 12. Dieselbe Patientin während der Menstruation. Erhält Lävulose 100,0. Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin nach 1 Stunde frei von Zucker. Nach $2^1/_2$ Stunden Spuren von Reduction.

Titration: 5 ccm Serum verbrauchen 0,65 ccm $KMnO_4$ entspr. 3,0 Zucker
5 „ „ „ 0,65 „ „ „ 3,0 „

Im Serum 0,12 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 53. 9. 5. 12. Frau D., 25 J., Omarthritis. Erhält Lävulose 100,0. Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin bleibt zuckerfrei.

Titration: 5 ccm Serum verbrauchen 0,65 ccm $KMnO_4$ entspr. 2,75 Zucker
5 „ „ „ 0,65 „ „ „ 2,70 „

Im Serum 0,12 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 54. 19. 5. 12. Dieselbe Patientin während der Menstruation. Erhält Lävulose 100,0. Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin enthält Spuren von Zucker. (Urin vorher enteiweisst.)

Titration: 5 ccm Gesamtblut verbrauchen 0,2 ccm $KMnO_4$ entspr. 0,75 Zucker
5 „ Serum „ 0,65 „ „ „ 3,0 „
5 „ „ „ 0,65 „ „ „ 3,0 „

Im Gesamtblut 0,03 pCt. Zucker, im Serum 0,12 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 55. 15. 7. 13. H. L., 16 J., Neurasthenie.

Titration: 5 ccm Gesamtblut verbrauchen 0,8 ccm $KMnO_4$ entspr. 3,75 Zucker
$2^1/_2$ „ „ „ 0,425 „ „ „ 1,9 „
5 „ Serum „ 0,6 „ „ „ 2,75 „
5 „ „ „ 0,65 „ „ „ 3,0 „
10 „ „ „ 1,3 „ „ „ 6,25 „

Im Gesamtblut 0,11 pCt. Zucker, im Serum 0,12 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 56. 18. 7. 13. Derselbe Patient. Eingabe von Dextrose 100,0. Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin bleibt frei.

Titration: 5 ccm Gesamtblut verbrauchen 0,9 ccm $KMnO_4$ entspr. 4,25 Zucker
5 „ Serum „ 1,05 „ „ „ 5,0 „

Im Gesamtblut 0,17 pCt. Zucker, im Serum 0,2 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 57. 30. 7. 13. Derselbe Patient. Um 8 Uhr 30 Min. Eingabe von Galaktose 30,0. Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin sowohl nach 1 Stunde wie nach 2 Stunden positive Nylanderreaction.



Titration:	5 ccm Gesamtblut verbrauchen	0,5 ccm $KMnO_4$ entspr.	2,25 Zucker
	5 „ Serum „	0,75 „ „ „	3,5 „
	5 „ „ „	0,7 „ „ „	3,25 „

Im Gesamtblut 0,09 pCt. Zucker, im Serum 0,14 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 58. 18. 7. 13. E. E., Neurasthenie.

Titration:	5 ccm Gesamtblut verbrauchen	0,65 ccm $KMnO_4$ entspr.	3,0 Zucker
	5 „ Serum „	0,65 „ „ „	3,0 „
	5 „ „ „	0,65 „ „ „	3,0 „

Im Gesamtblut und Serum 0,12 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 59. 19. 7. 13. Derselbe Patient. Erhält Galaktose 40,0. Nach 1 Stunde Venenpunktion. Urin nach 1 Stunde Nylander +++, nach 2 Stunden Nylander +.

Titration:	5 ccm Gesamtblut verbrauchen	0,9 ccm $KMnO_4$ entspr.	4,25 Zucker
	5 „ Serum „	1,05 „ „ „	5,0 „

Im Gesamtblut 0,17 pCt. Zucker, im Serum 0,2 pCt. Zucker.

Versuch Nr 60. 22. 7. 13. Patient N., 17 J., Omarthritis. Erhält Galaktose 30,0 um 8 Uhr 30 Min. Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin nach 1 Stunde +++, nach 2 Stunden +.

Titration:	5 ccm Gesamtblut verbrauchen	0,8 ccm $KMnO_4$ entspr.	3,75 Zucker
	10 „ Serum „	1,55 „ „ „	7,5 „
	5 „ „ „	0,8 „ „ „	3,75 „

Im Gesamtblut 0,15 pCt. Zucker, im Serum 0,15 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 61. 30. 10. 13. Frau M., 49 J., Asthma bronchiale. 8 Uhr 45 Min. Eingabe von Galaktose 30,0. Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin nach 1 Stunde frei von Zucker.

Titration:	5 ccm Gesamtblut verbrauchen	0,5 ccm $KMnO_4$ entspr.	2,25 Zucker
	5 „ Serum „	0,5 „ „ „	2,25 „
	5 „ „ „	0,55 „ „ „	2,5 „

Im Gesamtblut 0,09 pCt. Zucker, im Serum 0,10 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 62. 3. 11. 13. Frau N., 41 J., Neurasthenie. In Familienanamnese Gicht und Diabetes. Urin frei.

Titration:	2½ ccm Gesamtblut verbrauchen	0,25 ccm $KMnO_4$ entspr.	1,25 Zucker
	5 „ „ „	0,55 „ „ „	2,5 „
	5 „ Serum „	0,7 „ „ „	3,25 „
	5 „ „ „	0,7 „ „ „	3,25 „

Im Gesamtblut 0,10 pCt. Zucker, im Serum 0,13 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 63. 6. 11. 13. Dieselbe Patientin. 7 Uhr 30 Min. Eingabe von Galaktose 30,0. Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin nach 1 Stunde Nylander ++, nach 2 Stunden Nylander +.

Titration:	5 ccm Gesamtblut verbrauchen	0,4 ccm $KMnO_4$ entspr.	1,8 Zucker
	5 „ Serum „	0,6 „ „ „	2,75 „
	5 „ „ „	0,55 „ „ „	2,5 „

Im Gesamtblut 0,072 pCt. Zucker, im Serum 0,11 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 64. 27. 11. 13. Dieselbe Patientin. 8 Uhr Eingabe von Dextrose 100,0. Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin bleibt zuckerfrei (noch nach 9 Stunden).

Titration:	2½ ccm Gesamtblut verbrauchen	0,2 ccm $KMnO_4$ entspr.	0,75 Zucker
	5 „ „ „	0,35 „ „ „	1,5 „
	5 „ Serum „	0,4 „ „ „	1,8 „
	5 „ „ „	0,4 „ „ „	1,8 „

Im Gesamtblut 0,06 pCt. Zucker, im Serum 0,072 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 65. 7. 12. 13. Frl. R., 23 J., gesund. Um 8 Uhr 45 Min. Eingabe von Galaktose 30,0. Nach 1 Stunde Venenpunction um 9 Uhr 45 Min. Urin bleibt frei von Zucker.

Titration:	2½ ccm Gesamtblut verbrauchen	0,3 ccm $KMnO_4$ entspr.	1,25 Zucker
	5 „ „ „	0,6 „ „ „	2,75 „
	5 „ Serum „	0,7 „ „ „	3,25 „
	5 „ „ „	0,7 „ „ „	3,25 „

Im Gesamtblut 0,11 pCt. Zucker, im Serum 0,13 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 66. 7. 11. 13. Frl. M., 22 J., gesund. Um 8 Uhr 15 Min. Eingabe von Galaktose 30,0. Um 9 Uhr 15 Minuten Venenpunction. Urin um 9 Uhr 15 Min. Nylander ++, um 10 Uhr 15 Min. Nylander ++.

Titration:								
$2^1/_2$ ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,25 ccm	$KMnO_4$	entspr.	1,2	Zucker
5 „ „	„	0,5	„	„	2,25	„
5 „ Serum	„	0,7	„	„	3,25	„
5 „ „	„	0,7	„	„	3,25	„

Im Gesamtblut 0,09 pCt. Zucker, im Serum 0,13 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 67. 3. 1. 14. Dieselbe Patientin während der Menstruation. Um 9 Uhr Eingabe von Galaktose 30,0. Um 10 Uhr Venenpunction. Urin um 10 Uhr Nylander +++, um 11 Uhr Nylander +.

Titration:						
5 ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,5 ccm	$KMnO_4$	entspr.	2,25	Zucker
5 „ „	„	0,5	„	„	2,25	„
5 „ Serum	„	0,6	„	„	2,75	„
5 „ „	„	0,6	„	„	2,75	„

Im Gesamtblut 0,09 pCt. Zucker, im Serum 0,11 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 68. 17. 11. 13. Frau G., 47 J., Varicen. Um 8 Uhr Eingabe von Galaktose 40,0. Um 9 Uhr Venenpunction. Urin um 9 und 10 Uhr Nylander ++.

Titration:						
5 ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,6 ccm	$KMnO_4$	entspr.	2,75	Zucker
$2^1/_2$ „ „	„	0,3	„	„	1,25	„
5 „ Serum	„	0,8	„	„	3,75	„
5 „ „	„	0,8	„	„	3,75	„

Im Gesamtblut 0,11 pCt. Zucker, im Serum 0,15 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 69. 20. 11. 13. Frl. M., 17 J., Muskelrheumatismus. Um 8 Uhr Galaktose 30,0. Um 9 Uhr Venenpunction. Urin um 9 und 10 Uhr Nylander —.

Titration:						
5 ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,6 ccm	$KMnO_4$	entspr.	2,75	Zucker
5 „ Serum	„	0,55	„	„	2,5	„
5 „ „	„	0,55	„	„	2,5	„

Im Gesamtblut 0,11 pCt. Zucker, im Serum 0,10 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 70. 4. 12. 13. Dieselbe Patientin. Um 8 Uhr 45 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 9 Uhr 45 Min. Venenpunction. Urin um 9 Uhr 45 Min. Nylander +, um 10 Uhr 45 Min. +++.

Titration:						
5 ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,9 ccm	$KMnO_4$	entspr.	4,25	Zucker
5 „ Serum	„	0,7	„	„	3,25	„
5 „ „	„	0,7	„	„	3,25	„

Im Gesamtblut 0,17 pCt. Zucker, im Serum 0,13 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 71. 28. 11. 13. Frl. St., 62 J., Hämorrhoiden. Um 8 Uhr 15 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 9 Uhr 15 Min. Venenpunction. Urin um 9 Uhr 15 Min. Nylander +, um 10 Uhr 15 Min. Nylander —.

Titration:						
5 ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,45 ccm	$KMnO_4$	entspr.	2,05	Zucker
5 „ Serum	„	0,65	„	„	3,0	„
5 „ „	„	0,65	„	„	3,0	„

Im Gesamtblut 0,082 pCt. Zucker, im Serum 0,12 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 72. 1. 12. 13. Frau Sch., 61 J., Omarthritis. Um 8 Uhr 30 Min. Galaktose 40,0. Um 9 Uhr 30 Min. Venenpunction. Urin um 9 Uhr 30 Min. Nylander +++, um 10 Uhr 30 Min. Nylander +++.

Titration:						
$2^1/_2$ ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,25 ccm	$KMnO_4$	entspr.	1,1	Zucker
5 „ „	„	0,5	„	„	2,25	„
5 „ Serum	„	0,75	„	„	3,5	„
5 „ „	„	0,75	„	„	3,5	„

Im Gesamtblut 0,09 pCt. Zucker, im Serum 0,14 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 73. 3. 12. 13. Frau D., 35 J., gesund. Um 8 Uhr 45 Min. Galaktose 40,0. Um 9 Uhr 45 Min. Venenpunction. Urin um 9 Uhr 45 Min. Nylander +, um 10 Uhr 45 Min. Nylander —.

Titration:						
$2^1/_2$ ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,2 ccm	$KMnO_4$	entspr.	0,75	Zucker
5 „ „	„	0,4	„	„	1,8	„
5 „ Serum	„	0,5	„	„	2,25	„
5 „ „	„	0,5	„	„	2,25	„

Im Gesamtblut 0,72 pCt. Zucker, im Serum 0,09 pCt. Zucker.



Versuch Nr. 74. 11.12.13. Frau L., 37 J., Morb. Based. incipiens. Um 7 Uhr 45 Min. Galaktose 40,0. Um 8 Uhr 45 Min. Venenpunction. Urin um 8 Uhr 45 Min. Nylander —, um 9 Uhr 45 Min. Nylander —.

Titration:	5 ccm Gesamtblut verbrauchen	0,6 ccm $KMnO_4$ entspr.	2,75 Zucker
	5 „ „ „	0,6 „ „ „	2,75 „
	5 „ Serum „	0,65 „ „ „	3,0 „
	5 „ „ „	0,65 „ „ „	3,0 „

Im Gesamtblut 0,11 pCt. Zucker, im Serum 0,12 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 75. 22. 12. 13. Frau D., 35 J. Die Patientin vom Versuch Nr. 73 während der Menstruation. Um 9 Uhr Eingabe von Galaktose 40,0. Um 10 Uhr Venenpunction. Urin um 10 Uhr Nylander +++, um 11 Uhr Nylander +++.

Titration:	5 ccm Gesamtblut verbrauchen	0,2 ccm $KMnO_4$ entspr.	0,75 Zucker
	5 „ „ „	0,2 „ „ „	0,75 „
	5 „ Serum „	0,35 „ „ „	1,75 „
	5 „ „ „	0,35 „ „ „	1,75 „

Im Gesamtblut 0,03 pCt. Zucker, im Serum 0,07 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 76. 23. 12. 13. Frau St., 41 J., gesund. Am 2. Tag der Menstruation Eingabe von Galaktose 40,0. Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin nach 1 Stunde Nylander +++, nach 2 Stunden Nylander +++.

Titration:	5 ccm Gesamtblut verbrauchen	0,75 ccm $KMnO_4$ entspr.	3,5 Zucker
	5 „ „ „	0,75 „ „ „	3,5 „
	5 „ Serum „	0,85 „ „ „	4,0 „
	5 „ „ „	0,85 „ „ „	4,0 „

Im Gesamtblut 0,14 pCt. Zucker, im Serum 0,16 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 77. 2. 1. 14. Dieselbe Patientin nach der Menstruation. Um 8 Uhr Eingabe von Galaktose 40,0. Nach 1 Stunde Venenpunction. Urin zeigt nach 1 Stunde und nach 2 Stunden Zucker.

Titration:	5 ccm Gesamtblut verbrauchen	0,85 ccm $KMnO_4$ entspr.	4,0 Zucker
	5 „ „ „	0,85 „ „ „	4,0 „
	5 „ Serum „	1,0 „ „ „	4,75 „
	5 „ „ „	0,95 „ „ „	4,5 „

Im Gesamtblut 0,16 pCt. Zucker, im Serum 0,19 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 78. 18. 12. 13. Frau Sch., 22 J., Gastritis chronica. Um 9 Uhr Eingabe von Galaktose 40,0. Um 10 Uhr Venenpunction. Urin um 10 Uhr Nylander —, um 11 Uhr Nylander +.

Titration:	5 ccm Gesamtblut verbrauchen	0,7 ccm $KMnO_4$ entspr.	3,25 Zucker
	$2^1/_2$ „ „ „	0,4 „ „ „	1,75 „
	5 „ Serum „	0,85 „ „ „	4,0 „
	5 „ „ „	0,85 „ „ „	4,0 „

Im Gesamtblut 0,13 pCt. Zucker, im Serum 0,16 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 79. 10. 12. 13. Frau L., 29 J., gesund. Um 9 Uhr 30 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 10 Uhr 30 Min. Venenpunction. Urin um 10 Uhr 30 Min. und um 11 Uhr 30 Min. Nylander +++.

Titration:	5 ccm Gesamtblut verbrauchen	1,0 ccm $KMnO_4$ entspr.	4,75 Zucker
	5 „ „ „	1,0 „ „ „	4,75 „
	5 „ Serum „	1,0 „ „ „	4,75 „
	5 „ „ „	1,0 „ „ „	4,75 „

Im Gesamtblut und Serum 0,19 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 80. 8. 1. 14. Dieselbe Patientin während der Menstruation. Um 8 Uhr 15 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Venenpunction um 9 Uhr 15 Min. Urin um 9 Uhr 15 Min. Nylander +, um 10 Uhr 15 Min. Nylander +++.

Titration:	5 ccm Gesamtblut verbrauchen	0,7 ccm $KMnO_4$ entspr.	3,25 Zucker
	5 „ „ „	0,7 „ „ „	3,25 „
	5 „ Serum „	0,85 „ „ „	4,0 „
	5 „ „ „	0,85 „ „ „	4,0 „

Im Gesamtblut 0,13 pCt. Zucker, im Serum 0,16 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 81. 20. 12. 13. Frl. Sch., 23 J., Lumbago. Um 8 Uhr 40 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 9 Uhr 40 Min. Venenpunction. Urin um 9 Uhr 40 Min. Nylander +, um 10 Uhr 40 Min. Nylander +++.



Titration:	5	ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,6	ccm $KMnO_4$	entspr.	2,75	Zucker
	2½	„ „	„	0,3	„	„	1,4	„
	5	„ Serum	„	0,6	„	„	2,75	„
	5	„ „	„	0,6	„	„	2,75	„

Im Gesamtblut und im Serum 0,11 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 82. 22. 12. 13. Frau B., 35 J., Adnextumor. Um 8 Uhr Eingabe von Galaktose 40,0. Venenpunction um 9 Uhr. Urin um 9 Uhr Nylander +++, um 10 Uhr Nylander +++.

Titration:	5	ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,7	ccm $KMnO_4$	entspr.	3,25	Zucker
	5	„ „	„	0,7	„	„	3,25	„
	5	„ Serum	„	0,7	„	„	3,25	„
	5	„ „	„	0,7	„	„	3,25	„

Im Gesamtblut und im Serum 0,13 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 83. 6. 1. 14. Dieselbe Patientin vom Versuch Nr. 81. Frl. Sch., während der Menstruation. Um 8 Uhr 40 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 9 Uhr 40 Min. Venenpunction. Urin um 9 Uhr 40 Min. Nylander —, um 10 Uhr 40 Min. Nylander —.

Titration:	5	ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,25	ccm $KMnO_4$	entspr.	1,2	Zucker
	5	„ „	„	0,25	„	„	1,2	„
	5	„ Serum	„	0,55	„	„	2,5	„
	5	„ „	„	0,55	„	„	2,5	„

Im Gesamtblut 0,05 pCt. Zucker, im Serum 0,10 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 84. 30. 12. 13. Frl. K., 47 J., Hemicrania. Um 9 Uhr Eingabe von Galaktose 40,0. Venenpunction um 10 Uhr. Urin um 10 Uhr Nylander —, um 11 Uhr Nylander +.

Titration:	2½	ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,4	ccm $KMnO_4$	entspr.	1,8	Zucker
	5	„ „	„	0,75	„	„	3,5	„
	5	„ Serum	„	0,9	„	„	4,25	„
	5	„ „	„	0,85	„	„	4,0	„

Im Gesamtblut 0,14 pCt. Zucker, im Serum 0,165 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 85. 31. 12. 13. Dieselbe Patientin vom Versuch Nr. 74 während der Menstruation (am 3. Tage der Menstruation). Um 10 Uhr Eingabe von Galaktose 40,0. Um 11 Uhr Venenpunction. Urin um 11 Uhr Nylander +++, um 12 Uhr Nylander +.

Titration:	5	ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,65	ccm $KMnO_4$	entspr.	3,0	Zucker
	5	„ „	„	0,65	„	„	3,0	„
	5	„ Serum	„	0,65	„	„	3,0	„
	5	„ „	„	0,65	„	„	3,0	„

Im Gesamtblut und im Serum 0,12 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 86. 10. 1. 14. Dieselbe Patientin vom Versuch Nr. 84 während der Menstruation (am 1. Tag der Menstruation). Um 10 Uhr Eingabe von Galaktose 40,0. Um 11 Uhr Venenpunction. Der enteiweisste Urin zeigte sowohl um 11 Uhr wie um 12 Uhr Spuren von Reduction.

Titration:	5	ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,65	ccm $KMnO_4$	entspr.	3,0	Zucker
	5	„ „	„	0,65	„	„	3,0	„
	5	„ Serum	„	0,75	„	„	3,0	„
	5	„ „	„	0,75	„	„	3,25	„

Im Gesamtblut 0,12 pCt. Zucker, im Serum 0,135 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 87. 14. 2. 14. Dieselbe Patientin von den Versuchen Nr. 84/86 bekam am 13. 2. 14 intramusculär Einspritzung einer Ampulle „Luteovar Poehl". Am 14. 2. 14 um 9 Uhr Eingabe von Galaktose 40,0. Venenpunction um 10 Uhr. Urin um 11 Uhr Nylander +++, um 12 Uhr Nylander +.

Titration:	5	ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,7	ccm $KMnO_4$	entspr.	3,25	Zucker
	5	„ „	„	0,75	„	„	3,5	„
	5	„ Serum	„	0,9	„	„	4,25	„
	5	„ „	„	0,85	„	„	4,0	„

Im Gesamtblut 0,135 pCt. Zucker, im Serum 0,165 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 88. 14. 2. 14. Dieselbe Patientin von den Versuchen Nr. 74/85 bekam 13. 2. 14 eine intramusculäre Einspritzung einer Ampulle „Luteovar Poehl".

Um 9 Uhr Eingabe von Galaktose 40,0, um 10 Uhr Venenpunction. Urin um 10 und 11 Uhr zuckerfrei.

Titration:	5	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,7	ccm	$KMnO_4$	entspr.	3,25	Zucker
	5	„	„	„	0,65	„	„	„	3,0	„
	5	„	Serum	„	1,0	„	„	„	4,75	„
	5	„	„	„	0,95	„	„	„	4,5	„

Im Gesamtblut 0,125 pCt. Zucker, im Serum 0,185 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 89. 5. 1. 14. Frl. F., 14 J., Epistaxis. Um 8 Uhr 30 Min. Eingabe von Galaktose. Venenpunction um 9 Uhr 30 Min. Urin bleibt frei von Zucker.

Titration:	5	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,5	ccm	$KMnO_4$	entspr.	2,25	Zucker
	$2^1/_2$	„	„	„	0,25	„	„	„	1,2	„
	5	„	Serum	„	0,70	„	„	„	3,25	„
	5	„	„	„	0,7	„	„	„	3,25	„

Im Gesamtblut 0,09 pCt. Zucker, im Serum 0,13 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 90. 9. 1. 14. Frau K., 45 J., gesund. Um 8 Uhr 30 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 9 Uhr 30 Min. Venenpunction. Urin bleibt zuckerfrei.

Titration:	5	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,75	ccm	$KMnO_4$	entspr.	3,5	Zucker
	5	„	„	„	0,75	„	„	„	3,5	„
	5	„	Serum	„	0,9	„	„	„	4,25	„
	5	„	„	„	0,9	„	„	„	4,25	„

Im Gesamtblut 0,14 pCt. Zucker, im Serum 0,17 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 91. 10. 1. 14. Frau H., 39 J., gesund. Um 8 Uhr 10 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Venenpunction um 9 Uhr 15 Min. Urin um 9 Uhr 15 Min. Nylander +++, um 10 Uhr 15 Min. Nylander +++.

Titration:	5	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,85	ccm	$KMnO_4$	entspr.	4,0	Zucker
	5	„	Serum	verbrauchen über	0,85	„	„	„	4,0	„
	5	„	„	„ „	0,9	„	„	„	4,25	„

Im Gesamtblut 0,16 pCt. Zucker, im Serum 0,17 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 92. 10. 1. 14. Frl. H., 36 J., gesund. Während der Menstruation (am 2. Tag der Menstruation). Um 8 Uhr 43 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 9 Uhr 45 Min. Venenpunction. Urin um 9 Uhr 45 Min. Nylander +++, um 10 Uhr 45 Min. Nylander —.

Titration:	5	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,85	ccm	$KMnO_4$	entspr.	4,0	Zucker
	$2^1/_2$	„	„	„	0,45	„	„	„	2,0	„
	5	„	Serum	„	0,95	„	„	„	4,5	„
	5	„	„	„	1,0	„	„	„	4,75	„

Im Gesamtblut 0,16 pCt. Zucker, im Serum 0,185 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 93. 17. 1. 14. Dieselbe Patientin vom Versuch Nr. 89 während der Menstruation (am 2. Tag der Menstruation). Um 9 Uhr 5 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 10 Uhr 5 Min. Venenpunction. Urin bleibt zuckerfrei.

Titration:	5	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,65	ccm	$KMnO_4$	entspr.	3,0	Zucker
	5	„	„	„	0,65	„	„	„	3,0	„
	5	„	Serum	„	0,9	„	„	„	4,25	„
	5	„	„	„	0,9	„	„	„	4,25	„

Im Gesamtblut 0,12 pCt. Zucker, im Serum 0,17 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 94. 28. 1. 14. Frau K. Dieselbe Patientin vom Versuch Nr. 90. Am 3. Tag der Menstruation. Um 8 Uhr 35 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 9 Uhr 35 Min. Venenpunction. Urin bleibt zuckerfrei.

Titration:	5	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,70	ccm	$KMnO_4$	entspr.	3,25	Zucker
	5	„	„	„	0,70	„	„	„	3,25	„
	5	„	Serum	„	0,55	„	„	„	2,5	„
	5	„	„	„	0,55	„	„	„	2,5	„

Im Gesamtblut 0,13 pCt. Zucker, im Serum 0,10 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 95. 4. 2. 14. Frl. H. Dieselbe Patientin vom Versuch Nr. 92. Am 2. Tag der Menstruation. Um 9 Uhr 45 Min. Eingabe von Laktose 80,0. Um 10 Uhr 45 Min. Venenpunction. Urin um 10 Uhr 45 Min. Nylander ++, um 11 Uhr 45 Min. Nylander ++.

Titration:	5	ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,7	ccm	$KMnO_4$	entspr.	3,25	Zucker
	5	„	„	„	0,7	„	„	„	3,25	„
	5	„	Serum	„	0,75	„	„	„	3,5	„

Im Gesamtblut 0,13 pCt. Zucker, im Serum 0,14 pCt. Zucker.



Versuch Nr. 96. 15. 1. 14. Frau H. Dieselbe Patientin vom Versuch Nr. 91. Am 2. Tag der Menstruation. Um 8 Uhr 15 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 9 Uhr 15 Min. Venenpunction. Urin um 9 Uhr 15 Min. Nylander +++, um 10 Uhr 15 Min. Nylander —.

Titration:						
5 ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,75	ccm $KMnO_4$	entspr.	3,5	Zucker
5 „ „	„	0,75	„	„	3,5	„
5 „ Serum	„	0,7	„	„	3,25	„
5 „ „	„	0,7	„	„	3,25	„

Im Gesamtblut 0,14 pCt. Zucker, im Serum 0,13 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 97. 28. 1. 14. Frl. H. Dieselbe Patientin von den Versuchen Nr. 92/95. Um 9 Uhr 15 Min. Eingabe von Laktose 80,0. Um 10 Uhr 15 Min. Venenpunction. Urin um 9 Uhr 15 Min. Nylander ++, um 10 Uhr 15 Min. Nylander —.

Titration:						
5 ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,7	ccm $KMnO_4$	entspr.	3,25	Zucker
5 „ „	„	0,7	„	„	3,25	„
5 „ Serum	„	0,9	„	„	4,25	„
5 „ „	„	0,9	„	„	4,25	„

Im Gesamtblut 0,13 pCt. Zucker, im Serum 0,17 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 98. 15. 1. 14. Frau O., 37 J., gesund. Um 8 Uhr 45 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 9 Uhr 45 Min. Venenpunction. Urin um 9 Uhr 45 Min. Nylander ++, um 10 Uhr 45 Min. Nylander —.

Titration:						
5 ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,55	ccm $KMnO_4$	entspr.	2,5	Zucker
5 „ „	„	0,55	„	„	2,5	„
5 „ Serum	„	0,8	„	„	3,75	„
5 „ „	„	0,8	„	„	3,75	„

Im Gesamtblut 0,09 pCt. Zucker, im Serum 0,15 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 99. 16. 1. 14. Frl. K., 14 J., gesund. Um 9 Uhr 15 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 10 Uhr 15 Min. Venenpunction. Urin um 10 Uhr 15 Min. Nylander +, um 11 Uhr 15 Min. Nylander +++.

Titration:						
5 ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,65	ccm $KMnO_4$	entspr.	3,0	Zucker
5 „ „	„	0,65	„	„	3,0	„
5 „ Serum	„	0,85	„	„	4,0	„
5 „ „	„	0,85	„	„	4,0	„

Im Gesamtblut 0,12 pCt. Zucker, im Serum 0,16 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 100. 19. 1. 14. Kind B., gesund. Um 9 Uhr 30 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Venenpunction. Urin um 10 Uhr 30 Min. Nylander +++.

Titration:						
5 ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,7	ccm $KMnO_4$	entspr.	3,25	Zucker
5 „ „	„	0,7	„	„	3,25	„
5 „ Serum	„	1,0	„	„	4,75	„
$2^1/_2$ „ „	„	0,55	„	„	2,5	„

Im Gesamtblut 0,13 pCt. Zucker, im Serum 0,19 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 101. 21. 1. 14. Frau Th., 28 J., gesund. Um 8 Uhr 45 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 9 Uhr 45 Min. Venenpunction. Urin um 9 Uhr 45 Min. Nylander ++, um 10 Uhr 45 Min. Nylander ++.

Titration:						
5 ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,65	ccm $KMnO_4$	entspr.	3,0	Zucker
5 „ „	„	0,65	„	„	3,0	„
5 „ Serum	„	0,8	„	„	3,75	„
5 „ „	„	0,8	„	„	3,75	„

Im Gesamtblut 0,12 pCt. Zucker, im Serum 0,15 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 102. 22. 1. 14. Herr Br. v. L., 56 J., Lues. Um 8 Uhr Eingabe von Galaktose 40,0. Um 9 Uhr Venenpunction. Urin um 9 Uhr Nylander +++, um 10 Uhr Nylander +++.

Titration:						
5 ccm Gesamtblut	verbrauchen	0,6	ccm $KMnO_4$	entspr.	2,75	Zucker
5 „ „	„	0,6	„	„	2,75	„
5 „ Serum	„	0,75	„	„	3,5	„
5 „ „	„	0,8	„	„	3,75	„

Im Gesamtblut 0,11 pCt. Zucker, im Serum 0,145 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 103. 7. 2. 14. Fr. H. Dieselbe Patientin von dem Versuch Nr. 91/96. Am 6. 2. 14 bekam die Patientin intramusculär eine Ampulle „Biovar Poehl“ injiciert. Um 8 Uhr 55 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 9 Uhr 55 Min. Venenpunction. Urin um 9 Uhr 55 Min. Nylander +++, um 10 Uhr 55 Min. Nylander +.



Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,55 ccm $KMnO_4$	entspr.	2,5 Zucker
	5 „	„	„	0,55 „	„	2,5 „
	5 „	Serum	„	0,9 „	„	4,25 „
	5 „	„	„	0,9 „	„	4,25 „

Im Gesamtblut 0,1 pCt. Zucker, im Serum 0,17 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 104. 22. 1. 14. Kind Br., 12 Jahre. Lymphatismus.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,45 ccm $KMnO_4$	entspr.	2,0 Zucker
	5 „	„	„	0,45 „	„	2,0 „
	5 „	Serum	„	0,6 „	„	2,75 „
	5 „	„	„	0,65 „	„	3,0 „

Im Gesamtblut 0,08 pCt. Zucker, im Serum 0,12 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 105. 24. 1. 14. Fr. A., gesund. Um 9 Uhr 35 Min. Eingabe von Galaktose 40,0. Um 10 Uhr 35 Min. Venenpunction. Urin um 10 Uhr 35 Min. Nylander +++, um 11 Uhr 35 Min. Nylander +++.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,8 ccm $KMnO_4$	entspr.	3,75 Zucker
	5 „	„	„	0,8 „	„	3,75 „
	5 „	„	„	0,8 „	„	3,75 „
	5 „	Serum	„	1,1 „	„	5,25 „
	5 „	„	„	1,1 „	„	5,25 „

Im Gesamtblut 0,15 pCt. Zucker, im Serum 0,21 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 106. 29. 1. 14. Fr. W., 24 Jahre. Lues. Um 8 Uhr 45 Min. Eingabe von Galaktose 20,0. Um 9 Uhr 45 Min. Venenpunction. Urin um 9 Uhr 45 Min. Nylander ++.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,75 ccm $KMnO_4$	entspr.	3,5 Zucker
	5 „	„	„	0,75 „	„	3,5 „
	5 „	Serum	„	0,75 „	„	3,5 „
	5 „	„	„	0,75 „	„	3,5 „

Im Gesamtblut und im Serum 0,14 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 107. 29. 1. 14. Fr. L., 54 Jahre. Nephritis. Um 9 Uhr 15 Min. Eingabe von Galaktose 20,0. Um 10 Uhr 15 Min. Venenpunction. Urin enteiweisst, zeigte Spuren von Reduction.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,6 ccm $KMnO_4$	entspr.	2,75 Zucker
	5 „	Serum	„	0,75 „	„	3,5 „
	5 „	„	„	0,75 „	„	3,5 „

Im Gesamtblut 0,11 pCt. Zucker, im Serum 0,14 pCt.

Versuch Nr. 108. 29. 1. 14. Dasselbe Kind vom Versuch Nr. 104. Um 9 Uhr 30 Min. bekam es Galaktose 20,0. Um 10 Uhr 30 Min. Venenpunction. Urin: Nylander ++.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,6 ccm $KMnO_4$	entspr.	2,75 Zucker
	5 „	„	„	0,6 „	„	2,75 „
	5 „	Serum	„	0,85 „	„	4,0 „
	5 „	„	„	0,85 „	„	4,0 „

Im Gesamtblut 0,11 pCt. Zucker, im Serum 0,16 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 109. 12. 2. 14. Dieselbe Patientin von den Versuchen 89/93. Am 11. 2. 14 bekam die Patientin intramusculär eine Ampulle „Luteovar Poehl“ injiciert. Am 12. 2. um 9 Uhr Eingabe von Galaktose 40,0. Um 10 Uhr Venenpunction. Urin blieb frei von Zucker.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,25 ccm $KMnO_4$	entspr.	1,25 Zucker
	5 „	„	„	0,3 „	„	1,3 „
	5 „	Serum	„	0,5 „	„	2,25 „
	5 „	„	„	0,5 „	„	2,25 „

Im Gesamtbtut 0,055 pCt. Zucker, im Serum 0,09 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 110. 5. 2. 14. W. K., 12½ Jahre. Bronchitis. Um 8 Uhr 45 Min Eingabe von Galaktose 40,0. Um 9 Uhr 45 Min. Venenpunction. Urin um 9 Uhr 45 Min Nylander ++. um 10 Uhr 45 Min. Nylander ++.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,5 ccm $KMnO_4$	entspr.	2,25 Zucker
	5 „	„	„	0,5 „	„	2,25 „
	5 „	Serum	„	0,8 „	„	3,75 „
	5 „	„	„	0,8 „	„	3,75 „

Im Gesamtblut 0,09 pCt. Zucker, im Serum 0,15 pCt. Zucker.



Versuch Nr. 111. 6. 2. 14. Fr. J., gesund. Um 8 Uhr 15 Min. Eingabe von Galaktose 15,0. Um 9 Uhr 15 Min. Venenpunction. Urin bleibt frei von Zucker.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,45 ccm $KMnO_4$	entspr.	2,0 Zucker
	5 „	„	„	0,45 „	„	2,0 „
	5 „	Serum	„	0,65 „	„	3,0 „
	5 „	„	„	0,65 „	„	3,0 „

Im Gesamtblut 0,08 pCt. Zucker, im Serum 0,12 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 112. 6. 2. 14. Kind N., gesund.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,4 ccm $KMnO_4$	entspr.	1,8 Zucker
	5 „	„	„	0,4 „	„	1,8 „
	5 „	Serum	„	0,8 „	„	3,75 „
	5 „	„	„	0,8 „	„	3,75 „

Im Gesamtblut 0,072 pCt. Zucker, im Serum 0,15 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 113. 4. 2. 14. Frl. N., Endaortitis.

Titration:	5 ccm	Serum	verbrauchen	0,55 ccm $KMnO_4$	entspr.	2,5 Zucker
	5 „	„	„	0,55 „	„	2,5 „

Im Serum 0,1 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 114. 9. 1. 14. K. Kr., Lues.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,5 ccm $KMnO_4$	entspr.	2,25 Zucker
	5 „	„	„	0,5 „	„	2,25 „
	5 „	Serum	„	0,75 „	„	3,5 „
	5 „	„	„	0,75 „	„	3,5 „

Im Gesamtblut 0,09 pCt. Zucker, im Serum 0,14 pCt. Zucker.

Versuch Nr. 115. 4. 2. 14. Dieselbe Patientin vom Versuch Nr. 113. Um 9 Uhr 15 Min. Eingabe von Galaktose 15,0. Um 10 Uhr 15 Min. Venenpunction. Urin um 10 Uhr 15 Min. Nylander +++, um 11 Uhr 15 Min. Nylander ++.

Titration:	5 ccm	Gesamtblut	verbrauchen	0,45 ccm $KMnO_4$	entspr.	2,0 Zucker
	5 „	„	„	0,45 „	„	2,0 „
	5 „	„	„	0,7 „	„	3,25 „
	5 „	„	„	0,7 „	„	3,25 „

Im Gesamtblut 0,08 pCt. Zucker, im Serum 0,13 pCt. Zucker.

Literatur.

1. Kraus, Fr., Krankheiten des Stoffwechsels. v. Merings Lehrbuch der inneren Medizin. Jena 1911, Gustav Fischer.
2. Schirokauer, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 38. — Ebenda. 1912. Nr. 11. — Zeitschr. f. klin. Med. 1913. Bd. 78. H. 5 u. 6.
3. Michaelis und Rona, Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 7 u. 14.
4. Moeckel und Frank, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910. Bd. 65 u. 69.
5. Rona und Takahashi, Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 30.
6. Hagelberg, Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 40.
7. Baudouin, Thèse de Paris. 1908. G. Jaques, Editeur.
8. Lèreboullet, Soc. méd. des hôp. 1911. No. 34. 21/VII.
9. Reiss und Jehn, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1912. Bd. 108.
10. Bauer, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 35.
11. Roubitschek, Med. Klinik. 1912. Nr. 23.
12. v. Chvostek, Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 9.
13. Frey, Zeitschr. f. klin. Med. 1911. Bd. 72.
14. Benthin, Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkol. 1912. Bd. 71.
15. Draudt, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1913. Bd. 72.
16. Biedl, Innere Sekretion. 1913. Urban u. Schwarzenberg.
17. Wörner, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1913. Bd. 110.
18. Tachau, Deutsches Archiv f. klin. Med. 1911. Bd. 104. — Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 15.
19. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. Berlin 1910, Hirschwald.
20. Neumann, Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 47. — Zeitschr. f. klin. Med. 1910. Bd. 69.



XXI.

Aus der II. med. Klinik der Königl. Charité zu Berlin
(Director: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Fr. Kraus).

Ueber den Einfluss von Extracten aus Drüsen mit innerer Secretion auf den Blutzucker.

(Vorläufige Mitteilung.)

Von

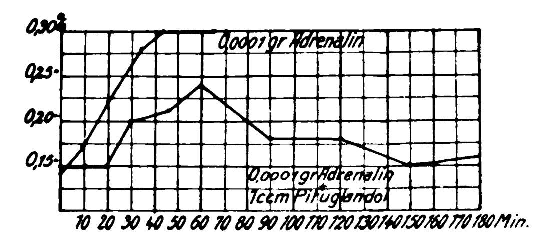
Kurt Dresel.

(Mit 6 Curven im Text.)

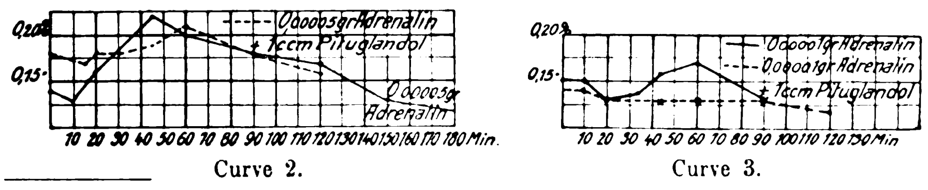
Zu dieser vorläufigen Mitteilung meiner noch nicht beendeten Versuche über die Beeinflussung des Blutzuckers durch Drüsenextracte wurde ich veranlasst durch die Arbeit Stenströms[1]) aus dem Bangschen Institut, die leider etwas verspätet in meine Hände gelangt ist. Stenström fand, dass das Pituitrin, ein Extract aus dem Hypophysenhinterlappen, die Adrenalinhyperglykämie hemmt und eine bestimmte Menge des Extractes sie ganz zu unterdrücken vermag.

Diese Angaben St.'s kann ich vollkommen bestätigen. Ich arbeitete in weitaus der grössten Zahl meiner Versuche mit Pituglandol, einem Hypophysenhinterlappenpräparat, welches mir, ebenso wie die vielen anderen Extracte, von der Firma Hofmann-La Roche in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt wurde. Das verwendete Adrenalin war das synthetische der Höchster Farbwerke in Lösung von 1 : 1000. Als Versuchstiere benutzte ich mittelgrosse Kaninchen, die die Extracte gewöhnlich subcutan injiciert erhielten. Zur Blutzuckerbestimmung wurde die Bangsche Mikromethode benutzt, die bei einiger Uebung sehr gute Resultate ergibt.

Während St. die Pituitrindosen steigerte, bis die Wirkung von 0,0001 g Adrenalin paralysiert wurde, verminderte ich die Adrenalinmenge, bis keine Hyperglykämie bei gleichzeitiger Injection von 1 ccm Pituglandol eintrat. Folgende Curven geben ein anschauliches Bild dieser Versuche:



Curve 1.



Curve 2. Curve 3.

1) Stenström, Th., Das Pituitrin und die Adrenalinhyperglykämie. Biochem. Zeitschr. 1914. Bd. 58. S. 472.



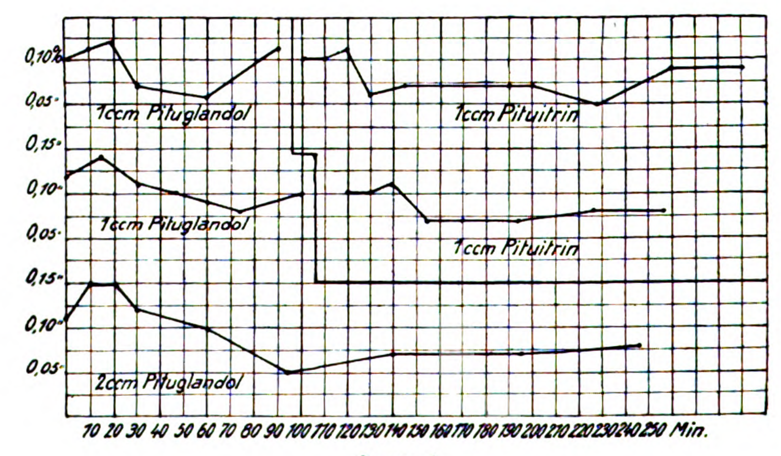
Man sieht stets eine Hemmung der Adrenalinhyperglykämie durch 1 ccm Pituglandol. Die noch deutliche Steigerung des Blutzuckers durch 0,00001 g Adrenalin verschwindet vollständig unter gleichzeitiger Wirkung von 1 ccm Pituglandol.

St. fand nun ferner, dass Pituitrin allein subcutan injiciert den Blutzucker gar nicht beeinflusst.

Hiermit stimmen meine Versuche nicht überein. Wie aus unten stehenden Zahlen (Tabelle I) ersichtlich, bewirken sowohl Pituglandol wie auch das von St. benutzte Pituitrin eine deutliche Senkung des Zuckerspiegels nach einer anfänglichen, in den ersten 20 Minuten vorübergehenden, wohl durch die Erregung bei der Injection verursachten, geringen Steigerung:

Tabelle I.

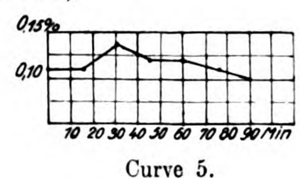
Minuten nach der Injection	1 ccm Pituglandol pCt.	1 ccm Pituglandol pCt.	2 ccm Pituglandol pCt.	0,5 ccm Pituitrin pCt.	0,5 ccm Pituitrin pCt.
Praef.	0,10	0,12	0,11	0,10	0,10
10	0,11	—	0,15	0,10	0,10
15	—	0,14	—	—	—
20	0,12	—	0,16	0,11	0,11
30	0,07	0,11	0,12	0,06	—
35	—	—	—	—	0,07
45	—	0,10	—	0,07	—
50	—	—	—	—	0,07
60	0,06	0,09	0,11	—	—
75	—	0,08	—	—	0,07
90	0,11	—	—	0,07	—
95	—	—	0,05	—	—
100	—	0,10	—	—	—
105	—	—	—	—	0,08
120	—	—	—	0,05	—
135	—	—	—	—	0,08
140	—	—	0,07	—	—
150	—	—	—	0,09	—
180	—	—	—	0,09	—
195	—	—	0,07	—	—
245	—	—	0,08	—	—



Curve 4.



Nur in einem einzigen Falle konnte auch ich kein Sinken des Blutzuckers constatieren (Curve 5).



Curve 5.

Wodurch die Differenz zwischen meinen Resultaten und denen St.'s verursacht wurde, vermag ich nicht zu entscheiden.

Kurz möchte ich nun noch auf die Beeinflussung sowohl des normalen Blutzuckers wie auch der Adrenalinhyperglykämie durch Extracte aus anderen Drüsen mit innerer Secretion eingehen.

Ich untersuchte unter diesen Gesichtspunkten folgende Präparate:

Glandularextract (vorderer Hypophysenlappen),
Thyreoglandol,
Ovoglandol,
Pankreoglandol,
Epiglandol (Epiphysenextract),
Enteroglandol (Darmschleimhautextract),
Placentol.

Wie Tabelle II zeigt, bewirkt die Injection von 1 ccm dieser Extracte keine deutliche Beeinflussung des Blutzuckers.

Tabelle II.

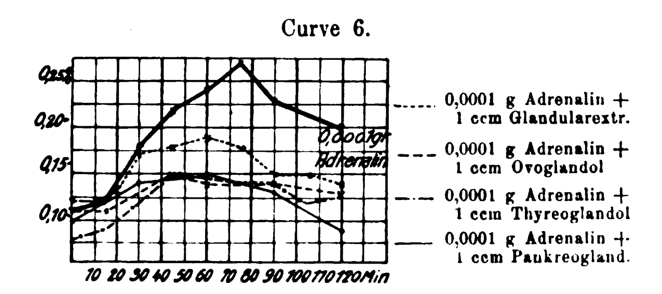
Minuten nach der Injection	1 ccm Glandularextract pCt.	1 ccm Thyreoglandol intravenös pCt.	1 ccm Ovoglandol pCt.	1 ccm Pankreoglandol pCt.	1 ccm Epiglandol pCt.	1 ccm Enteroglandol pCt.	1 ccm Placentol pCt.
Praef.	—	0,14	0,13	0,12	0,12	0,10	0,12
10	0,10	0,16	0,13	0,11	—	—	—
15	—	—	—	—	0,11	0,11	0,14
20	0,10	0,15	0,13	0,11	—	—	—
30	0,11	0,13	—	—	0,12	0,11	0,13
40	—	0,12	—	0,11	—	—	—
45	0,10	—	0,12	—	0,12	0,10	0,12
50	—	0,13	—	—	—	—	—
60	0,11	0,16	0,12	0,11	0,10	0,10	0,12
75	0,10	0,14	—	—	0,11	0,10	—
90	0,10	0,13	0,12	0,12	0,11	—	—
105	0,10	—	—	—	—	—	—
120	0,09	—	0,13	0,11	0,12	0,10	—
150	—	—	0,12	0,11	—	—	—
180	—	—	0,12	—	—	—	—
240	—	—	0,12	—	—	—	—

Anders war es jedoch bei gleichzeitiger Injection von 0,0001 g Adrenalin.

Während dieses allein ziemlich constant eine Erhöhung des Blutzuckers um ungefähr 0,16 pCt. hervorrief, stieg der Blutzucker unter

gleichzeitiger Einwirkung von 1 ccm Glandularextract, resp. Ovoglandol, Pankreoglandol, Thyreoglandol erheblich weniger an. Diese Hemmung der vier obigen Substanzen übertraf noch, teils ganz erheblich, die des Pituglandols, wie folgende Curven zeigen:

Curve 6.



Die anderen drei Extracte vermochten auch die Adrenalinhyperglykämie nicht zu beeinflussen.

Auf das Resultat dieser Versuche möchte ich nicht eher eingehen, bis diese vollständig abgeschlossen sind. Augenblicklich bin ich damit beschäftigt, den Angriffspunkt der verschiedenen Substanzen festzustellen. Manche von ihnen scheinen auf das Centralnervensystem direct einzuwirken.

Erst diese Experimente werden das Material zu begründeten Folgerungen liefern.

Die Arbeiten finden unter Leitung von Prof. Brugsch statt, dem ich auch hier meinen besten Dank sage.

XXII.

Aus der II. med. Abteilung und dem physiologisch-chemischen Laboratorium des Krankenhauses im Friedrichshain zu Berlin.

Klinische und experimentelle Studien zur Kalktherapie speciell beim Asthma bronchiale.

Von

Dr. **Curt Kayser,**
Assistenzarzt.

(Mit 4 Curven im Text.)

In den ersten Jahrzehnten der neueren Stoffwechselforschung ging die Untersuchung des Mineralstoffwechsels neben der der organischen Nährstoffe einher, ist aber dann für längere Zeit arg vernachlässigt worden. Nur das Eisen und die durch seine Verminderung bedingten Erkrankungen, wie z. B. die Chlorose, haben in ärztlichen, wie in Laienkreisen andauerndes Interesse erregt. Anders steht es mit den Kalksalzen.

Der Kalk ist zwar, nach Albu und Neuberg, derjenige Mineralbestandteil unseres Körpers, der „von allen organischen Salzen noch am meisten Berücksichtigung gefunden hat", aber teils waren die vorhandenen Analysen ungenau, teils genügte die sonstige Technik der Untersuchungen grösseren Ansprüchen nicht. Erst in neuerer Zeit hat man sich wieder eingehender mit der Physiologie des Kalkstoffwechsels beschäftigt und die Resultate dieser Untersuchungen haben befruchtend auf die Klinik derjenigen Erkrankungen gewirkt, bei denen Störungen des Kalkstoffwechsels eine Hauptrolle spielen.

In diesem Zusammenhange möchte ich nur an die Untersuchungen und therapeutischen Versuche bei Rhachitis, Spasmophilie, Osteomalacie und Arteriosklerose erinnern. Während es sich aber hierbei um ältere, mehr oder minder geklärte Probleme der Stoffwechselpathologie handelt, ging man später daran, die Wirkungen und die Bedeutung der Kalksalze auch in anderer Beziehung zu studieren.

Es ist ein Verdienst der neueren Physiologie, nachgewiesen zu haben, dass die Blutgerinnung nur bei Gegenwart von Kalksalzen vor sich gehen kann. Hieran knüpft sich die Verwendung der Kalksalze bei herabgesetzter Gerinnbarkeit des Blutes, also bei Hämophilie, Purpura, Skorbut. Wright hat schon im Jahre 1896 über Rückgang der Blutungen bei diesen Erkrankungen berichtet. Es lag daher nahe, die Kalktherapie auch bei Blutungen aus anderer Ursache zu deren Stillung zu benutzen. Die Behandlung der Hämoptoe der Phthisiker, der Hämorrhoidalblutungen, der Hämatemese usw. ist von verschiedenen Autoren erfolgreich durchgeführt worden. Nach Müller und Saxl gelingt es sogar, durch sub-

cutane Kalkzufuhr die Gerinnbarkeit auch des normalen Blutes zu erhöhen.

Ueber das Zustandekommen dieser Wirkung gehen die Ansichten allerdings noch sehr auseinander. So äussert sich van den Velden auf Grund seiner Versuche dahin, dass die hämostyptische Wirkung der Kalksalze keine specifische sei, sondern dem Kochsalz in gleicher Weise zukomme.

Vor nunmehr drei Jahren haben Januschke und Chiari auf eine andere Wirkung der Kalksalze aufmerksam gemacht, die van den Velden hier mit heranziehen zu müssen glaubt.

Nachdem durch Herbst der Nachweis geliefert worden war, dass durch Kalkentziehung eine Lockerung und Verbreiterung der Kittsubstanz gewisser tierischer Gewebszellen eintrete, während umgekehrt Kalkzufuhr eine Festigung oder Abdichtung herbeiführt, machten Januschke, Fröhlich und Chiari ähnliche Beobachtungen. In H. H. Meyers Laboratorium wiesen sie nach, dass es gelingt, eine durch Zufuhr von Oxalsäure, Natriumsulfat oder -tartrat künstlich geschaffene, gesteigerte Permeabilität der Gefässwand durch Zufuhr von Kalksalzen wieder zu beseitigen, also eine „Abdichtung“ zu erreichen. Danach vermuteten sie in den Kalksalzen ein entzündungswidrig wirkendes Mittel. Dass dem tatsächlich so sei, bewiesen Januschke und Chiari in folgendem Versuch: Bringt man einem Kaninchen einen Tropfen Senföl auf die Conjunctiva bulbi, so resultiert ausnahmslos eine heftige Conjunctivitis. Behandelt man ein Tier mit Kalk vor und macht dann den Versuch, so bleibt die Conjunctivitis aus. Weiterhin stellte sich heraus, dass die nach Einverleibung von Diphtherietoxin beim Tier auftretenden Pleuraergüsse durch Vorbehandlung mit Kalk verhindert werden können. Diese Versuche konnte Levy im Institut von Morgenroth sowie durch neuere, in der letzten Zeit publicierte Versuche nicht bestätigen, doch wird ihre Richtigkeit von Leo bezeugt.

Beim Menschen sahen Januschke und Chiari entzündungswidrige Wirkungen der Kalksalze bei Schnupfen und Heuschnupfen wie auch bei urticariellen Zuständen. Dass Urticaria durch Kalkmedication zum Schwinden gebracht werden kann, hatte Wright schon 10 Jahre früher beobachtet. Seine Vorstellung von dem Heilvorgang, den er in der oben geschilderten Beeinflussung der Blutgerinnung durch die Kalksalze sah, glaubte man jetzt durch die von Januschke und Chiari entdeckte Abdichtung der Gefässwand ersetzen zu müssen.

Man hat in neuerer Zeit die der Urticaria anscheinend eng verwandten Zustände des Jodismus, Bromismus usw. erfolgreich mit Kalk behandelt, und erst vor kurzem konnte Frey in Marburg die Beeinflussung dieser Krankheitsbilder durch Kalk aufs neue bestätigen. Ich selbst habe auf der Abteilung von Herrn Prof. Magnus-Levy im Krankenhaus im Friedrichshain den Jodismus in einer Reihe von Fällen ebenfalls durch Darreichung von Calcium lacticum schnell zum Schwinden bringen können. Eine Gabe von 10 g Calcium lacticum pro Tag liess die Erscheinungen: Ausschlag, Schnupfen, Conjunctivitis, Kopfschmerzen usw. in allen meinen Fällen meist schon innerhalb der ersten 24 Stunden

zurückgehen. Bei weiterer Kalkdarreichung gelang es, den Patienten bis zu sechs Flaschen Jodkali bei wochenlanger Verabfolgung ohne jegliche Nebenerscheinungen zuzuführen. Dass, wie van den Velden meint, durch den energischen Kalkverbrauch bei dem bestehenden Antagonismus zwischen Jod und Calcium die angestrebte Haupt- und Heilwirkung des Jod illusorisch geworden ist, erscheint im Hinblick auf den klinischen Erfolg unwahrscheinlich.

Indessen die Wirkung des Kalkes beim Jodismus ist keine specifische. Der gleiche Effect wie mit Kalk lässt sich nämlich durch tägliche Eingabe von 10—20 g Natron bicarbonicum erzielen und lässt sich vielleicht auch durch hohe Kochsalzgaben erreichen.

Damit würde allerdings die Anschauung von Januschke und Chiari, dass die Beeinflussung urticarieller und verwandter Zustände ihre Ursache in einer specifischen, entzündungswidrigen und exsudationshemmenden Fähigkeit der Kalksalze zu sehen ist, einen Stoss bekommen. Denn wenn, wie auch ich es mehrfach sah, der Jodismus und die Urticaria ebenso wie durch Kalksalze, auch durch Natron bicarbonicum zu beseitigen sind, dem doch kaum eine Gefässwandabdichtung zukommt, so kann in diesen Fällen eine specifische Kalkwirkung nicht angenommen werden. Es wäre sogar vielleicht zu versuchen, ob nicht auch die Senfölconjunctivitis und die Diphtherietoxinpleuritis z. B. durch Natron bicarbonicum verhindert werden kann.

Der oben bereits erwähnten prophylaktischen Behandlung des Heufiebers redet besonders Hoffmann das Wort, und auch Emmerich und Löw publicierten dabei Erfolge, die bei grösseren Dosen und protrahierterer Darreichung als ich sie in einem Falle von Heuasthma 1911 angewandt habe, anscheinend noch nachhaltiger und intensiver sind.

Man hat weiterhin geglaubt, von der entzündungswidrigen Wirkung der Kalksalze für die Therapie der Nephritis Nutzen ziehen zu können.

Allein die diesbezüglichen Versuche von van den Velden u. a. und ganz besonders die Untersuchungen von Jacoby und Eisner haben gezeigt, dass die Nephritis im Gegensatz zu den Resultaten französischer Autoren durch Kalk nicht nur nicht geheilt oder günstig beeinflusst wird, sondern die letztgenannten Autoren wiesen mit Nachdruck darauf hin, dass durch die Kalkabdichtung der Gefässwand gerade diejenigen Stoffe im Körper zurückgehalten werden, die bei der Nephritis zur Urämie, beim Diabetes zum Coma führen.

Hämorrhagische Nephritiden, die wir im Krankenhause eine Zeitlang vorsichtig mit Calcium lacticum behandelten, zeigten hinsichtlich des Blutgehalts im Urin keinen, der Medication zuzuschreibenden, raschen Rückgang.

Einen gewissen, soweit mir bekannt, nicht veröffentlichten Erfolg hat der verstorbene Breslauer Polikliniker Richard Stern von der Kalkdarreichung bei orthostatischer Albuminurie gesehen. Auch wir sahen hier bei einem 22jährigen Patienten mit orthostatischer Albuminurie unter Verabreichung grösserer Kalkdosen (10 g Calcium lact. pro Tag) eine Besserung des Zustandes — Verminderung der Albuminurie und Rückgang der allgemein nervösen Symptome — eintreten. Indessen



auch hier konnte bei einem späteren Versuche der gleiche Effect mit Natron bicarbonicum erzielt werden. Im Sinne einer diuretischen Wirkung und einer Entchlorung durch Kalkmedication sprechen die kürzlich aus der Goldscheiderschen Poliklinik publicirten Erfahrungen von Brückner und Arnoldi.

Nach alledem, glaube ich, darf man über die Kalkdarreichung bei Nephritis noch nicht endgültig den Stab brechen. Besteht doch unsere Therapie bei dieser Erkrankung ausser in Bettruhe im wesentlichen in der Verabreichung einer salz- und fleischarmen, rein lacto-vegetabilischen Kost. Eine sichere direkte, medicamentöse Beeinflussung kennen wir bisher noch nicht. Da nun die Milch dasjenige Nahrungsmittel ist, mit dem wir dem Organismus die grössten Kalkmengen zuführen, so wäre es möglich, dass neben der geringen Belastung der Nieren durch die Milch doch auch ihr Kalkgehalt eine, wenn auch nicht aufgeklärte Rolle bei der Heilung der Nephritis spielen könnte.

Ausser dieser Einwirkung auf Blut und Blutgefässe kommt den Kalksalzen noch eine weitere, nicht minder bedeutungsvolle Beeinflussung des Nervensystems zu.

Nach Jaques Loeb ist die Gegenwart von Calciumionen für das Zellleben eine Conditio sine qua non. Dabei fällt nach Loeb dem Kalk die Aufgabe zu, die erregende Wirkung der Natriumionen herabzusetzen. An Muskel- und Nervenelementen zeigte Löb, dass kalkfällende Substanzen die Nervenerregbarkeit steigern, ohne doch selbst erregend zu wirken und weiterhin, dass diese Erregungssteigerung durch Zufuhr von Kalksalzen wieder aufgehoben werden kann. Es besteht also nach Jaques Loeb ein Antagonismus zwischen Natrium- und Calciumionen, d. h. die ersteren steigern, die letzteren dämpfen die Erregbarkeit der Nervenelemente.

O. Löwi gelang es, die durch Physostigmin hervorgerufenen fibrillären Zuckungen durch Kalk zu unterdrücken: H. H. Meyer erklärte diese Tatsache mit einer Einwirkung des Calciumions auf autonome Nervenendapparate in der Musculatur.

Solche experimentell-physiologischen Forschungsergebnisse gaben wichtige Hinweise für die Verwertbarkeit der Kalksalze in der Klinik und liessen zunächst daran denken, dass es möglich sein müsste, Uebererregbarkeitszustände des Nervensystems, speciell des vegetativen, mit Kalksalzen günstig zu beeinflussen.

Im Hinblick auf die durch Vögtlin und Mc. Callum im Tierexperiment sichergestellte Einwirkung der Kalksalze auf die postoperative Tetanie bedienten sich unter anderen Curschmann und Erich Meyer in neuerer Zeit dieses Mittels bei der Tetanie der Erwachsenen mit ausgezeichnetem Erfolge. Meyers Fälle von Graviditätstetanie hatten geradezu die Beweiskraft eines pharmakologischen Experiments. Auch wir sahen in zwei Fällen von Tetanie bei erwachsenen Männern unter energischer Kalkmedication ein Schwinden des typischen Krampfzustandes im Laufe von 24 Stunden. In dem einen der beiden Fälle schwand der schwere Krampfzustand innerhalb 24 Stunden unter Verabreichung von zweistündlich 1 Esslöffel einer 5 proc. Lösung von Calcium chloratum, kehrte wie bei den Fällen von Meyer nach Absetzen der Medication, wenn

auch in geringerem Grade, wieder, um nach erneuter Kalkdarreichung prompt zu schwinden.

Bei der Tetanie der Kinder und bei Spasmophilie wurde der Kalk ebenfalls vielfach mit Erfolg gegeben, und die Kalkmedication bei diesen Zuständen hat in jüngster Zeit durch Blühdorn, Grünfelder u. a. eine erneute Befürwortung erfahren.

Aufbauend auf der Tatsache, dass spastische Zustände im Bereich des vegetativen Nervensystems durch Kalksalze günstig beeinflusst werden, ging ich vor nunmehr $2^1/_2$ Jahren an die Behandlung des Asthma bronchiale mit Kalksalzen heran.

Meine Ueberlegungen dabei waren etwa folgende: Nach der heute fast allgemein anerkannten Ansicht handelt es sich beim Asthma bronchiale um einen Krampf der Bronchialmusculatur, also um einen spastischen Zustand im Bereich des vago-sympathischen bzw. vegetativen Nervensystems. Wenn also, wie bei der Tetanie, der Kalk imstande ist, derartige Zustände zu beeinflussen oder zu beheben, dann durfte ich mir von der Verwendung der Kalksalze beim Asthma bronchiale einen Erfolg versprechen.

Ich war mir allerdings dabei darüber klar, dass bei der langsamen Resorption der Kalksalze ein etwaiger Erfolg nur allmählich eintreten könne, und dass daher der Kalk bei stomachaler Darreichung kein Coupierungsmittel für den acuten Anfall sein könne. Aber eines solchen bedürfen wir kaum. Denn die rasche Wirksamkeit des Morphiums, des Adrenalins, des Atropins usw. ist ja allgemein bekannt. Viel wertvoller schien mir für das Asthma bronchiale ein Medicament zu sein, dass imstande wäre, prophylaktisch zu wirken, d. h. die Entstehung weiterer Anfälle zu verhüten. Ein solches Mittel muss ein causal wirkendes sein, d. h. es muss am Entstehungsort des Asthma bronchiale angreifen. Wie erwähnt kommen hierfür die Nervenendigungen des Vagus in der Bronchialmusculatur in Betracht, und gerade diese müssten nach den obigen Ausführungen durch Kalksalze beeinflussbar sein.

Dass diese Vermutung richtig war, konnte ich bald bestätigt sehen. Das reiche Asthmamaterial der Strassburger Medicinischen Universitäts-Poliklinik bot mir im Winter 1911/12 erwünschte Gelegenheit, die Wirksamkeit der Kalksalze beim Asthma bronchiale zu erproben. Im März 1912 konnte ich bereits über 15 Fälle berichten[1]), von denen 13 durch die Kalkmedication eine offensichtliche prophylaktische Beeinflussung erfahren hatten. Zu diesen Beobachtungen sind im Laufe meiner mehr als zweijährigen Tätigkeit am Krankenhaus im Friedrichshain eine weitere Anzahl derartiger Fälle hinzugekommen, so dass ich jetzt im ganzen über 25 einschlägige Beobachtungen verfüge. Von diesen 25 Fällen wurden bei 22 befriedigende Erfolge erzielt. Nach drei- bis viertägigem Gebrauch von zweistündlich 1 Esslöffel einer 5 proc. Chlorcalciumlösung trat ein Nachlassen der Zahl und Intensität der Anfälle ein, dem bei 14 Tage lang ununterbrochen fortgesetzter Medication völliges Schwinden der Anfälle folgte. Bei einzelnen Patienten, die einer weiteren Beobachtung zugänglich waren, blieben die Anfälle nach 14 tägigem Kalkgebrauch im Gegensatz

1) Therapeut. Monatshefte. März 1912.



zu früheren Zeiten sechs Monate und darüber aus. Bei leichten Vorboten neuer Anfälle wurde zweckmässig eine kurze Zeit lang die Kalkmedication in gleicher Weise wiederholt, und es gelang so in allen derartigen Fällen, die Entstehung neuer Anfälle für viele Monate zu verhindern. Mit dem Schwinden der Anfälle trat gleichzeitig eine Abnahme des vorher reichlich entleerten Sputums sowie ein Rückgang der physikalischen Erscheinungen der Lunge ein, und das Allgemeinbefinden und Körpergewicht hoben sich in auffallender Weise.

Bei den erwähnten 22 günstig beeinflussten Fällen handelte es sich, was ich besonders hervorheben möchte, nicht nur um Patienten mit reinem Asthma bronchiale mit typischen Spiralen, Kristallen und Eosinophilie, sondern auch um Fälle, bei denen nur asthmatische Zustände mit gleichzeitiger chronischer Bronchitis und Emphysem bestanden. Die behandelten Patienten gehörten allen Altersklassen an, waren beiderlei Geschlechts und hatten meist vorher schon nutzlos die verschiedensten Asthmamittel gebraucht. Die in Strassburg behandelten poliklinischen Patienten verblieben während der Behandlung dauernd in ihrer Berufstätigkeit.

Inzwischen sind diese Erfolge der von mir inaugurierten Kalktherapie beim Asthma bronchiale von verschiedenen Seiten, so von Müller und Saxl, von Erich Meyer, von Curschmann, von Emmerich und Löw u. a. bestätigt worden.

Ich möchte indessen nicht verschweigen, dass ich in drei Fällen keine Erfolge von der Kalkbehandlung gesehen habe. In dem einen der Strassburger Fälle ist für das Versagen der Therapie vielleicht die Unzuverlässigkeit der poliklinischen Patientin verantwortlich zu machen. Die beiden anderen Fälle gehören möglicherweise zu jener Klasse von Asthmafällen, die Hoffmann als „Reflexasthma" bezeichnet wissen möchte.

Mit Ausnahme eines Falles sind alle günstig beeinflussten Patienten mit Chlorcalcium behandelt worden. Calcium lacticum, das in einem Falle angewandt wurde, hatte zwar auch Erfolg, doch trat dieser in verhältnismässig längerer Zeit erst ein. Fälle, die kürzer als 14 Tage lang ununterbrochen mit Kalk behandelt sind, kommen für die Beurteilung des Erfolges nicht in Frage.

Als praktische Form der Medication möchte ich nach meinen persönlichen Erfahrungen empfehlen, bei allen Patienten mit typischem Asthma bronchiale oder asthmatischen Zuständen, die ausser Bronchitis und Emphysem keine weiteren Complicationen zeigen, eine Kalkbehandlung zunächst 14 Tage lang in folgender Weise durchzuführen:

Rp. Calc. chlorat. puriss. sicc. 20,0[1])
Sirup. simpl. 40,0
Aq. dest. ad 400,0.
M.D.S. 2stündl. 1 Esslöffel in Wasser oder Milch.

1) Calc. chlorat $=$ $CaCl_2$ $=$ Calc. chlorat. crystall. $+ 6\ H_2O = 25{,}6$ pCt. CaO.
Calc. chlorat. sicc. $+ 2\ H_2O = 50{,}5$ pCt. CaO.
Calc. lact. $+ 5\ H_2O = 18{,}2$ pCt. CaO.

Es empfiehlt sich, da Calc. chlorat. crystall. sehr hygroskopisch und deshalb in der Apotheke nicht vorrätig ist, stets Calc. chlorat. sicc. zu verschreiben, das den stärksten Gehalt an CaO hat.



Bei Vorboten weiterer Anfälle ist diese Medication weitere 14 Tage durchzuführen und die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten neuer, auch nur leichter Beklemmungen das Mittel abermals einige Tage zu gebrauchen. Im allgemeinen wird eine 14 tägige Kur für Wochen und Monate zu schützen imstande sein.

Als Nachteil dieser Medication ist es zu betrachten, dass es bisher durch die verschiedensten Geschmackscorrigentien nicht gelingen wollte, den salzigen Geschmack der Flüssigkeit zu verdecken. In den letzten Tagen scheint mir dies geglückt zu sein. Ausgehend von der Beobachtung, dass die Kalksalze bei Gegenwart von reichlicher Säure im Magen und Darm besonders gut resorbiert werden, versuchte ich, der obigen Lösung etwas Salzsäure zuzusetzen und fand dabei, dass in dieser Form bei genügender Verdünnung mit Wasser das Mittel weniger unangenehm schmeckte. Praktische Erfahrungen mit dieser Zusammensetzung stehen mir vorläufig noch nicht zu Gebote, doch scheint mir immerhin ein Versuch da, wo man infolge des schlechten Geschmackes der Lösung auf Schwierigkeiten stösst, mit folgender neuer Medication angebracht:

Rp. Calc. chlorat. puriss. sicc. 20,0
Acid. hydrochlor. dil. 4,0
Sirup. simpl.
Aq. dest. $\overline{aa}$ ad 400,0.
M. D. S. 2stündl. 1 Esslöffel in $^1/_2$ Glas Wasser.

Ein Vorzug dieser Verordnung dürfte es sein, dass der Preis des Mittels in der letzterwähnten Form nur 0,75 Mark beträgt, also dass auch für die Kassenpraxis das Mittel ohne weiteres verwertbar ist.

Gegen diese Erfolge mit der Kalkmedication beim Asthma bronchiale könnte man einwenden, dass gerade beim Asthma der Erfolg durch eine Reihe mehr oder minder controllierbarer, äusserer Factoren bedingt sein könne, wie Herausnahme aus der Berufstätigkeit, Bettruhe, veränderte Kost, Klima- oder Ortswechsel, Witterungsumschläge und psychische Beeinflussung. Ein Teil dieser Einwände ist, wenigstens für meine Strassburger poliklinischen Fälle, wie erwähnt, nicht zutreffend, andere dagegen kann ich, besonders bezüglich der stationär behandelten Kranken, nicht von der Hand weisen.

Es war mir deshalb sehr daran gelegen, die Kalktherapie beim Asthma auf eine experimentell-wissenschaftliche Basis zu stellen und so den Zweifeln, die manche Autoren, wie z. B. erst eben wieder Sänger, gegen jede medicamentöse Asthmatherapie hegen, begegnen zu können, andererseits den auf Grund theoretischer Ueberlegung und klinischer Empirie erzielten Erfolg auch objectiv zu beweisen.

Dazu war es nötig, beim Tier einen, dem menschlichen Asthma ähnlichen Zustand künstlich zu erzeugen und zu versuchen, seine Entstehung durch Vorbehandlung mit Kalk zu verhindern.

Es fehlte zwar von Seiten der Physiologen und Pharmakologen nicht an Angaben über Medicamente wie Muskarin, Witte-Pepton, β-Imidazolyläthylamin usw., die eine spastische Bronchoconstriction zu erzeugen imstande sein sollten. Bei derartigen Versuchen, die ich im Verein mit Herrn Prof. Boruttau genau nach Vorschrift ausgeführt habe, wollte es uns indessen nicht gelingen, ein solches experimentelles Asthma beim Tier



zu erzielen. Ich glaubte daher schon, den ganzen Weg verlassen zu müssen, als mich Herr Prof. Boruttau auf die kürzlich erschienene Arbeit von A. Fröhlich und Pick[1]) aufmerksam machte. Diesen Autoren war es durch intravenöse Injectionen von Pituitrin gelungen, beim Kaninchen ein dem menschlichen Asthma durchaus wesensgleiches Zustandsbild zu erzeugen.

Ohne hier auf die Versuchsanordnung im einzelnen näher einzugehen, möchte ich nur erwähnen, dass die intravenöse Einspritzung von Pituitrin am nichtnarkotisierten Kaninchen, dessen Atmung nach vorangegangener Tracheotomie mittels zwischengeschalteter Flasche und Mareyscher Schreibkapsel graphisch aufgezeichnet wird, eine typische Atmungscurve ergibt, bei deutlich erkennbaren krampfhaften Zusammenziehungen des Zwerchfells und gleichzeitig erheblich erschwerter Exspiration. Aus den der citierten Arbeit beigegebenen Curven ist diese Beeinflussung der Atmung deutlich ersichtlich. Das nicht vorbehandelte Tier zeigt zunächst eine geringe Abflachung der Atmung, die, individuell verschieden, bis zu einem völligen, primären Atemstillstand führen kann. Daran schliesst sich allemal eine leichte Erholung der Atmung, gefolgt von einem secundären Stillstand. Dieser secundäre, völlige Atemstillstand pflegt beim nicht vorbehandelten Tier nie ganz zu fehlen (vgl. Fig. 1).

Gemeinsam mit Herrn Prof. Boruttau habe ich nun zunächst diese Versuche nachgemacht und durch die erhaltenen Curven die erwähnten Resultate bestätigt gefunden. Ich versuchte darauf, meinem ursprünglichen Plane folgend, ein Kaninchen unter sonst ganz gleichen äusseren Bedingungen mit Kalk vorzubehandeln. Ohne hier auf alle die kleinen oder grösseren Schwierigkeiten, die eine solche Vorbehandlung machte, näher einzugehen, möchte ich in Kürze nur berichten, dass die Tiere die subcutanen Injectionen von Calciumgelatine am besten vertrugen, einem nach Müller und Saxl von Merck in den Handel gebrachten und schon am Menschen mit Erfolg zur Asthmatherapie verwandten Präparat, das aus Calcium chloratum und Gelatine besteht.

Der Versuch gestaltete sich folgendermassen:

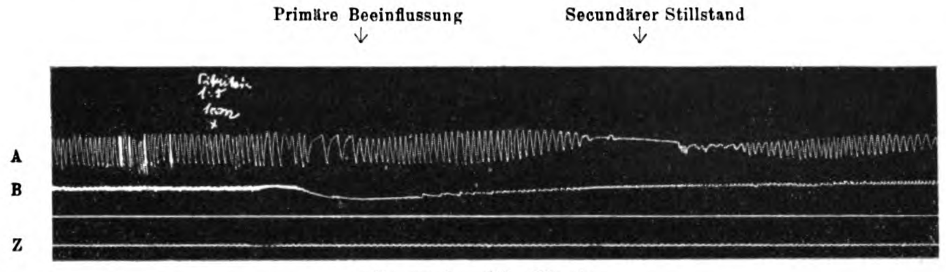
Es wurden die betreffenden Kaninchen mit je 2—$2^1/_2$ ccm Calciumgelatine („Calcine“) in mehrtägigem Intervall gespritzt und ihnen so im ganzen 0,3—0,4 g Calcium chlorat. beigebracht. Dann wurde in ganz analoger Weise wie bei den unbehandelten Tieren nach vorangegangener Tracheotomie Pituitrin in der gleichen Dosis intravenös injiciert.

Der Erfolg ist aus der Curve (Fig. 2) deutlich erkennbar. Auch hier tritt, wie man sieht, eine geringe primäre und eine individuell verschieden starke secundäre Abflachung der Atmung ein, aber zu einem völligen Atemstillstand und zu ausgesprochenen Zwerchfellkrämpfen kommt es niemals.

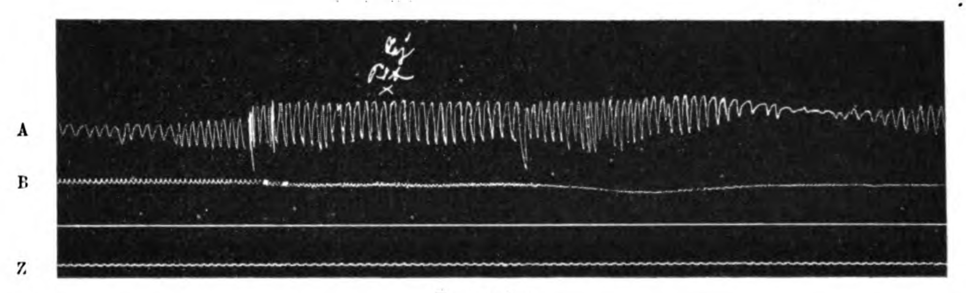
Noch beweisender ist vielleicht das Verhalten des vorbehandelten Tieres und des normalen gegenüber einer wenige Minuten später wiederholten Pituitrininjection von gleicher Dosis. Während das normale Tier die erneute Injection mit einer analogen wenn auch wesentlich schwächeren

1) Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. 1913. Bd. 74. S. 92.

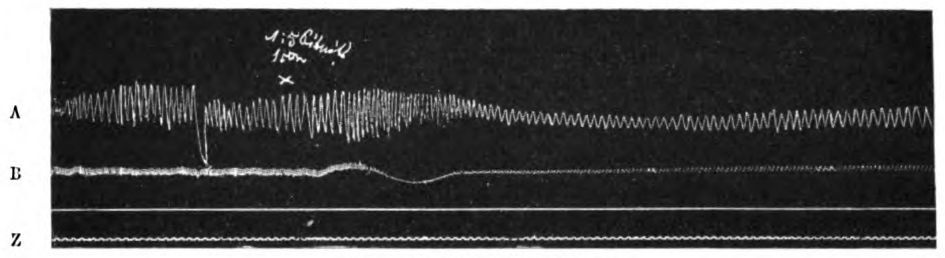
Atemreaction beantwortet (vgl. Fig. 1 a), hat die zweite Injection beim Kalktier (Fig. 2 a) gar keinen graphisch sichtbaren Effect mehr.



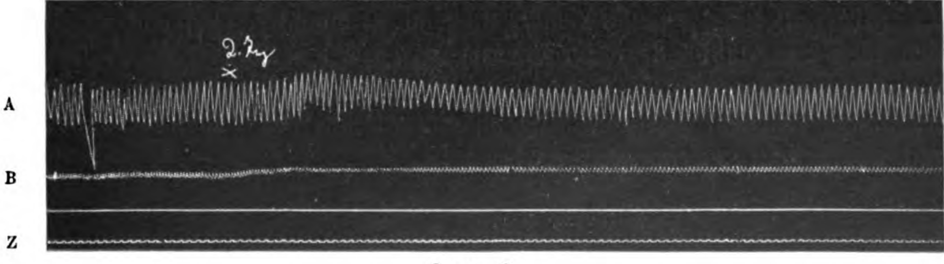
Curve 1. (Mg-Tier.)



Curve 1 a.



Curve 2. (Calcium-Tier.)



Curve 2 a.

A = Atmung. B = Blutdruck. Z = Zeit.

Man könnte nun immer noch einwenden, dass diese Wirkung der Kalkbehandlung keine specifische zu sein braucht, und vielleicht durch



irgend ein anderes Medicament in gleicher Weise erzielt werden kann. Deshalb behandelte ich ein Tier mit Magnesium sulfur. vor, d. h. ich injicierte ihm von einer 5 procentigen Lösung mehrere Cubikcentimeter in Abständen von einigen Tagen gleichfalls subcutan und stellte dann den Versuch in genau der gleichen Weise an.

Wie die Curve zeigt (Fig. 1), ergab sich in schönster Weise genau wie beim normalen, unvorbehandelten Tier: primäre Abflachung und secundärer Atemstillstand und ebenso bei der zweiten Injection deutliche, wenn auch gegenüber der ersten abgeschwächte Atemreaction (Fig. 1a).

Damit glaube ich gezeigt zu haben, dass die Kalksalze tatsächlich an den Nervenendigungen der Bronchialmusculatur angreifen, und dass so eine objective Unterlage für die klinisch-empirisch und auf Grund theoretischer Ueberlegung gefundene Beeinflussung des menschlichen Asthma bronchiale durch Kalksalze gegeben ist.

Schliesslich darf der Ausfall dieser Versuche, zusammen mit dem klinischen Erfolg der Kalkbehandlung, auch als ein weiterer Beitrag zur Bronchospasmustheorie der Genese des Asthma bronchiale angesehen werden.

Ich habe hier versucht, ein Bild von dem gegenwärtigen Stand, den Aufgaben und Zielen der Kalktherapie sowie von meinen experimentellen Untersuchungen und praktisch-klinischen Erfahrungen zu geben. Selbstverständlich kann diese Schilderung keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen, allein alles, was auf experimenteller Basis erstanden und was sonst hinreichend wissenschaftlich gesichert erscheint, ist berücksichtigt worden. Bezüglich der Literatur, der Einzelheiten der Medication, der Verschiedenartigkeit der einzelnen Kalksalze, der Methoden ihrer Einverleibung usw. möchte ich auf eine Zusammenstellung verweisen, die ich im Jahre 1913 in Nr. 49 der Berliner klinischen Wochenschrift veröffentlicht habe. Ebenso wie dort möchte ich hier nur noch ausdrücklich vor einer Ueberschätzung der Kalksalze hinsichtlich ihrer Wirksamkeit warnen. Mit vielen anderen Mitteln teilen die Kalksalze das Schicksal, dass sie „modern" geworden sind. Von verschiedenen Seiten werden Kalksalze in kritikloser Weise bei allen möglichen Krankheitszuständen gegeben und scheinbare oder Einzelerfolge publiciert. Eine solche Ueberschätzung kann natürlich nur dazu angetan sein, das Neue und Wertvolle der Therapie zu discreditieren. Vorläufig ist das Indicationsgebiet der Kalksalze allerdings noch nicht genügend erforscht. Vielleicht werden sich hier und da noch weitere nutzbringende Anwendungsgebiete finden lassen. Indessen nur das kann dabei Anspruch auf Würdigung und Anerkennung erheben, was sorgfältig an einer Reihe von Fällen beobachtet und womöglich experimentell erwiesen ist.



XXIII.

Aus dem pathologischen Laboratorium zu Kiew
(Prof. W. Lindemann).

Experimentelle Untersuchung über den Einfluss der Resection des Plexus coeliacus auf die Veränderung der Langerhansschen Inselchen des Pankreas.

Von

Dr. **P. Zagorowsky.**

(Hierzu Tafel XI.)

I.

Im Jahre 1907 veröffentlichte Pflüger im Band 118 seines Archivs einen Artikel unter dem Titel „Untersuchungen über den Pankreasdiabetes“. In dieser Arbeit hält er sich eingehend über die Ursachen auf, welche den Pankreasdiabetes bedingen, wobei er bei seinem Entstehen die Bedeutung der inneren Secretion in Abrede stellt. Er schreibt: „Wenn ungeachtet aller negativ ausgefallenen Versuche die Lehre über die innere Secretion des Pankreas noch viele Anhänger aufzählt, so liegt der Grund hierfür in den von O. Minkowski angestellten Versuchen über subcutane Pankreastransplantation.“ Pflüger erkennt jedoch die Beweiskraft dieser Versuche nicht an, und zum Schlusse des Kapitels „Kritische Prüfung der Hypothese der inneren Secretion des Pankreas“ äussert er sich wie folgt: „Die bisherigen Forschungen haben also bewiesen, dass in den zahlreichen und sorgfältigen Arbeiten, welche der Begründung der inneren Secretion gewidmet worden sind, auch keine Spur von Beweiskraft vorhanden ist.“ Indem nun Pflüger dem Pankreas eine innere Secretion abspricht, ist er zu gleicher Zeit ein Anhänger der Theorie der nervösen Abstammung des Diabetes. Er nimmt nämlich an, „dass sich die antidiabetische Kraft des Pankreas unter dem Einfluss des Nervensystems befindet“. Aus dem Grunde aber, dass das Pankreas sowie die Leber aus der Endodermis, d. h. aus dem veränderten Teil der Wandung des Duodenums entsteht, glaubt er ferner in dieser Wandung des Verdauungsapparats ein centrales, nervöses Organ, reich an gangliösen Zellen, welches die Functionen der Drüse reguliert, zu ersehen. Zum Beweise dieses Satzes exstirpiert er bei einem gesunden Frosch denjenigen ganzen Abschnitt des Dünndarms, welcher mit dem Pankreas in Berührung steht, von der Pars pylorica des Magens ab, wobei die Drüse völlig intact bleibt. Als Resultat dieses Versuches beobachtet er einen Diabetes von solcher Stärke, wie er nie bei totaler Exstirpation des Pankreas zur Beobachtung gelangt. Zu demselben Resultat gelangt man nach der Resection des Mesenteriums zwischen Darm und Pankreas. Die Er-



gebnisse dieser Versuche beweisen nach Pflüger unzweifelhaft, dass die Exstirpation des Duodenums die Entstehung des Diabetes genau ebenso beeinflusst wie auch die Exstirpation des Pankreas, und diese Tatsache findet eine Stütze darin, dass in den Wandungen des Duodenums ein selbständiges, antidiabetisches, nervöses, centrales Organ eingeschaltet ist. Pflüger schreibt: „Wie das Herz zu pochen fortdauert, wenn auch alle von aussen herantretenden Nerven zerstört werden, weil die darin gelegenen peripheren, nervösen, motorischen Centralorgane zu functionieren fortdauern, so auch das antidiabetische Centrum des Duodenums.“ Mit anderen Worten: Pflüger behauptet, dass die antidiabetische Kraft des Pankreas unter dem Einfluss der in der Wandung des Duodenums gelegenen Knoten sich befinde. Indem er nun diesen Gedankengang weiter entwickelt, gelangt er zu der Voraussetzung, dass die Exstirpation der Drüse eine Glykosurie vielleicht nur aus dem Grunde hervorruft, weil die antidiabetischen Nerven, welche vom Duodenum stammen und auf die Leber in dem Sinne einwirken, dass sie die Zuckerbildung verhindern, bei dieser Operation zerdrückt werden. Auf solche Weise bezweifelt er das Vorhandensein eines pankreatischen Diabetes. Er sagt: „So wie die von der Oblongata stammenden und zur Leber hin sich begebenden Nerven durch Anregung zur Entstehung einer Diastase die Zuckerbildung steigern, so verhindern die, vor allem vom Dünndarm ausgehenden, diabetischen Nervenfasern durch Anregung zur Bildung eines antidiabetischen Ferments die Zuckerbildung.“ Alle Versuche, welche daraufhingerichtet sind, das Vorhandensein eines duodenalen Diabetes zu beweisen, hat Pflüger an Fröschen angestellt. Er versuchte auch an Hunden zu experimentieren, fand aber, dass zur Durchführung dieser Versuche an Säugetieren eine grosse chirurgische Technik vonnöten sei. Seine Versuchstiere kamen nach zu kurzer Zeit nach der Operation um, so dass für ihn die Möglichkeit nicht vorlag, bei ihnen das Vorhandensein des Diabetes zu constatieren. Dieser Artikel hat die Frage nach dem duodenalen Diabetes angeregt; eine Frage, welcher Pflüger viel Zeit geschenkt hat. Schon im Bande 119 seines Archivs finden wir unter dem Titel: „Ueber die Natur der Kräfte, durch welche das Duodenum den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflusst“, seinen der weiteren Ausarbeitung der Theorie des duodenalen Diabetes gewidmeten Artikel. In den betreffenden Versuchen bedient er sich Frösche, weil er letztere für diesen Zweck geeigneter hielt als Hunde, und zwar aus dem Grunde, weil bei letzteren das Duodenum dem Pankreas nicht dicht anliegt, und man daher mit dem Darm frei operieren kann. Seine Versuchsanordnung ist folgende: Um den Einfluss seitens der vom Duodenum zum Pankreas sich hinziehenden Nerven ohne Circulationsstörung in beiden Organen zu unterbrechen, unterbindet er das ganze Mesenterium fest mit seidener Ligatur zu einigen Bündeln; um eine Läsion der Gefässe zu vermeiden, legt er unter die Ligatur einen metallenen Draht, über welchem er darauf den Faden durchschneidet. Auf solche Weise ist es ihm gelungen, die Nervenleitung zu unterbrechen, ohne in den meisten Fällen eine Kreislaufsstörung zu verursachen. Auf Grund dieser Versuche gelangt er nun zu dem Schlusse, dass man nach Unterbrechung der Leitungs-



fähigkeit derjenigen Nerven, welche das Pankreas mit dem Duodenum verbinden, Zuckerausscheidung beobachtet, welche bis zum Tode des Tieres währt. Letzterer tritt später ein, wenn das Tier im Juli operiert worden ist, und bedeutend früher, wenn die Operation zu Ende dieses Monats oder im August stattgefunden hat. Die Zuckerausscheidung ist in diesen Versuchen jedenfalls eine langdauernde, und darum nennt Pflüger die Folge der Resection des Duodenums duodenalen Diabetes. In zwei Versuchen blieb der Diabetes zwar ganz aus oder es waren bloss Spuren davon vorhanden. Pflüger findet aber eine Erklärung dieser Tatsache darin, dass diese Versuche Ende Juli oder Anfang August stattgefunden haben, d. h. zur Zeit, als im Körper des Frosches eine geringe Menge von Glykosen vorhanden war. Auf diese Weise entstand die Lehre vom duodenalen Diabetes, dessen Grundsätze Pflüger in folgenden Worten zusammenfasst: „Die Exstirpation des Duodenums ruft beim Frosch einen Diabetes hervor, an Stärke denjenigen übertreffend, welcher nach der Entfernung des Pankreas entsteht. Dieser Diabetes tritt auch ohne Exstirpation des Duodenums oder des Pankreas ein, wenn man die Nerven und Blutgefässe durchschneidet, welche den Darm und die Drüse miteinander verbinden, oder, wenn man auf irgend einem anderen Wege das unmittelbare functionelle Verhältnis zwischen Darm und Drüsenaustausch zerstört und ferner, wenn „die sogen. innere Drüsensecretion, welche eine antidiabetische Arbeit leistet, dem Einfluss derjenigen Nerven unterworfen wird, welche vom Duodenum her zum Pankreas hinleiten"; mit anderen Worten, Pflüger behauptet, dass im Duodenum ein selbständiges, antidiabetisches Centrum gelegen sei.

Die Frage nach dem Vorhandensein eines duodenalen Diabetes ist neu und nicht bewiesen; sie hat daher in der Literatur regen Meinungsaustausch seitens ihrer Anhänger (Zak, Herlitzka, Cavazzani, Sohlern u. a.), sowie vieler Gegner (Rosenberg, Ehrman, Eichler, Silbergleit, Visentini und besonders Minkowski) wachgerufen.

Minkowski resumiert seine Versuche folgendermassen: „Es unterliegt keinem Zweifel, dass die Exstirpation des Duodenums beim Hunde keinen Diabetes zur Folge hat; von einem nervösen, centralen Organ, welches in der Wandung des Duodenums gelegen wäre und dem Pankreas eine antidiabetische Kraft verleihe, kann keine Rede sein." Was die innere Secretion des Pankreas anbelangt, so ist sie nach Minkowski einem regulierenden Einfluss seitens der Nervenbahnen unterworfen, und dieser Satz sei bis heute von keinem Anhänger der Lehre seiner specifischen Drüsensecretion widerlegt worden.

Ein jeder Forscher, der in diesem Gebiet tätig gewesen, hat seine Beweise und Ausführungen hauptsächlich auf Ergebnisse einer experimentalen Forschung gegründet. Wir wollen auf diese Frage nicht näher eingehen, weil das uns über den Rahmen unserer Aufgabe hinausführen würde. Wir weisen bloss darauf hin, dass wir aus unseren eigenen Ergebnissen den Schluss ziehen, dass die Glykosurie, welche bei der Resection des Duodenums beobachtet wird, von der Reizung des Plexus coeliacus, dem man bei der Operation ein Trauma beigebracht, abhängig ist. Dieser Satz wird auch von Pflügers Anhängern Zak und Herlitzka



bestätigt, welche die Entstehung der Glykosurie auf Einfluss des sympathischen Nervensystems zurückführen. Was die Frage nach dem Zusammenhang der Langerhansschen Inseln mit dem Diabetes betrifft, so ist sie ungeachtet einer grossen Anzahl ihr gewidmeter Arbeiten und der widerspruchsvollen Resultate, zu welchen die verschiedenen Forscher gelangt sind, als nicht endgültig gelöst zu betrachten. Da wir ausschliesslich die Langerhansschen Inseln und den sie regulierenden Einfluss des Plexus coeliacus im Auge haben, so werden wir auf die Literatur über den Bau des Pankreas überhaupt nicht eingehen, um so mehr, als sie zur Genüge von vielen Verfassern behandelt worden ist (Podwissozky, Jarotsky, Oser, Pischinger u. a.). Wir werden uns bloss auf die hervorragendsten Arbeiten über die Langerhansschen Inseln und ihre Innervation beschränken, da wir annehmen, dass eine solche Arbeit die Wirklichkeit der beiden, die Morphologie der Langerhansschen Inseln betreffenden Theorien noch besser begründen wird, nämlich: 1. die Theorie der anatomischen Präexistenz der Inseln und die Beständigkeit ihrer Zusammensetzung und 2. die Theorie ihrer functionellen Schwankungen. Die Anhänger der ersten Theorie sind: Kühne und Lea, Renaut, Sokolow, Ulezko, Dieckhoff, Sobolew, Vassale, Massari, Gianelli und Giacomini, Diamare, Jarotsky, Schultze, Opie, Stange, Schmidt u. a. Die Repräsentanten der zweiten Theorie: Saviotti, Lewaschew, Dogel, Harris und Gow, Pischinger, Kolosow, Laquesse, Mankowski, Dale, Gentes, Karakaschew u. a.

Langerhans, der die nach ihm benannten Bildungen im Pankreas beschreibt, äusserte sich, wie bekannt, in dem Sinne, dass dieses Nervenendungen wären, obgleich auch mit einem Widerruf, betreffs der Neigung damaliger Zeit, alles Unbekannte auf Nerven zu beziehen. Aber schon Kühne und Lea, welche an frischer und lebender Kaninchendrüse arbeiteten und unter dem Mikroskop die Abwesenheit eines Durchflusses, Reichtum an Gefässen, Windungen; der die Inseln bildenden Zellenstränge, beobachteten, sind zu der Schlussfolgerung gelangt, dass diese Inseln völlig selbständige, sui generis, Bildungen von lymphoidem Charakter sind. Ihren Ansichten schliesst sich auch Renaut an. In den Schleifen des reticulären Bindegewebes, behauptet er, seien von Gefässen umflochtene Zellen enthalten. Die Anhäufung solcher Zellen oder Inseln sind in Wirklichkeit kleine lymphatische Drüsen, welche im Pankreas eingeschlossen sind („un organ lympho-glandulaire").

Diese Ansicht wurde schon im Jahre 1882 durch Podwysozky widerlegt, welcher, indem er nur eine äussere Aehnlichkeit der Inseln mit den Follikeln (daher sein Vorschlag, die Inseln Pseudofollikel zu nennen) anerkannte, sich consequent für die epitheliale Natur der Inselzellen aussprach und als erster in der Literatur dieser Frage die graphische Darstellung eines Inselchens gab, auf welchem die epitheliale Natur der sie bildenden Zellen deutlich ausgedrückt ist.

Später änderte Renaut selbst diese Ansicht über die Inselchen. Indem er auf die Abwesenheit einer besonderen Kapsel, auf die originelle Verteilung arterieller Gefässe in derselben, auf den epithelialen Charakter ihrer Zellen hinweist, kommt Renaut zu der Schlussfolgerung, dass die



Inselchen vollständig fertige Bildungen sind, mit einem immer gleichen Bau und einer vermutlich inneren Function. Er gibt keine Erklärung ihrer physiologischen Bedeutung und weist nur darauf hin, dass nach ihrer Aehnlichkeit mit der Gl. pituitaria, thyreoidea u. a. und nach ihrer Entwicklungsgeschichte beurteilt, die Inselchen zweifellos eine sehr wichtige Rolle spielen.

In seinem ersten Artikel über das Pankreas bei den Amphibien nahm Ebner Abstand von einer Erörterung der Bedeutung der Langerhansschen Inselchen (er bemerkte u. a. die venösen Sinus um die Inselchen herum, was übrigens sich später nicht bestätigte), dann aber erktärte er sich für die Selbständigkeit ihres Bestandes und ihrer Function, welche den Kohlehydratwechsel regelte.

Um die Frage über die anatomische Selbständigkeit der Inseln zu lösen, griff Gibbes zu den vergleichend anatomischen Forschungen des Pankreas bei verschiedenen Klassen von Tieren. Er fand jedoch in den Inselchen weder Kapseln noch Abführwege und kam zu dem Resultate, dass diese embryonale Ueberbleibsel sind, welche in einer gewissen Beziehung zu der Function des Pankreas stehen.

Bizzozero und Vassale bedienten sich zum Beweise der Selbständigkeit der Inselchen der embryologischen Methode. In dem Fötus der Meerschweinchen fanden sie Inselchen und vermissten karyokinetische Figuren bei der Drüsenregeneration bei Erwachsenen.

Arnozan und Vailard kamen zu derselben Schlussfolgerung, als sie das Pankreas der Kaninchen und Massari das der Fische studierten. Als eine typische Drüse mit innerer Secretion spricht auch Brunn die Inselchen an, nachdem er die bereits vorhandenen Literaturergebnisse einer kritischen Prüfung unterworfen hatte. Gianelli und Giacomini beschäftigten sich mit der Untersuchung der Pankreasstructur bei allen Amphibien. Bezüglich der Inselchen weisen sie darauf hin, dass es Gebilde seien von deutlicher, röhrenförmiger Structur mit schmalem Lumen und von epithelialem Charakter; ihre Zellen enthalten Granula, wobei Kapseln und Abführungswege fehlen. Die genannten Verfasser betrachten sie als besondere, etwas in den Darm secernierende Partikelchen.

Helly untersuchte das Pankreas der Meerschweinchen und Selachier und schliesst aus seinen Forschungen, dass die Langerhansschen Inselchen Gebilde sui generis und dass sie aus dem Entoderm stammen. Uebergangsformen gebe es nicht und es sei nicht richtig, dass man sie für ein Reservematerial zur Regeneration des Pankreas ansieht. Sie seien wirkliche Drüsen von beständigem histologischem Aufbau. Als ein eifriger Verteidiger der anatomischen Beständigkeit steht Diamare da. Er hat ähnlich wie Gibbes die Inselchenstructur bei verschiedenen Tierklassen in ihrem embryonalen und postembryonalen Zustande studiert. Er behauptet, dass die Inselchen bei allen von ihm untersuchten Tieren vorkämen; bei den einen gänzlich abgesondert, bei den anderen in der Drüsenkapsel selbst eingeschlossen. Ein besonderes Bindegewebe der Umhüllung findet letztgenannter Autor bei diesen Inselchen nicht. Ebenso nicht Uebergangsformen zwischen den Partikelchen und Inselchen, sowie Abflusswege oder Lumina. Der Grund, wo ihre Zellelemente hineinge-

schaltet sind, und das Kapillarnetz sei dasselbe, wie in dem umgebenden Drüsengewebe. Daher sei ihre Verbindung mit den Partikelchen die innigste; sie sei aber keinesfalls, was den Aufbau und die Function betreffe, mit dem übrigen Gewebe identisch. Indem er die Ansichten seiner Vorgänger einer scharfen Kritik unterzieht, kommt er zu dem Schlusse, dass die Langerhansschen Inselchen Bildungen seien, welche ausschliesslich für eine innere Secretion, gleich wie Gl. thymus, thyreoidea, suprarenales u. a. sorgen; sie sollen ferner einen ständigen Bestand und Structur sowie eine scharf ausgeprägte, anatomische Individualität besitzen.

Für Selbständigkeit der Inselchen, Abwesenheit von Kammern, Uebergangsformen und Ausführungswege tritt auch Poschon ein, dem eine reichlich gesammelte Literatur über die Langerhansschen Inselchen zur Verfügung steht. Alle bisher aufgezählten Verteidiger der Theorie einer anatomischen Präexistenz und Beständigkeit der Langerhansschen Inselchen stützen sich in ihren Schlussfolgerungen auf histologische oder embryologische Ergebnisse. Ferner folgt eine Reihe von Arbeiten, denen Experimente an Tieren verschiedener Art, wie Hunger, Unterbindung des Abfuhrweges der Drüse, Injection von Glykose usw., zugrunde liegen. Man erhoffte durch ähnliche Experimente beim Studium der unter solchen Bedingungen eintretenden morphologischen Veränderungen der Drüsenzellen ihre physiologische Rolle in das rechte Licht zu stellen. Von dieser Forschergruppe wäre vor allem Jarotzky zu erwähnen, der an weissen Mäusen experimentierte und gefunden hat, dass unter jeder Versuchsbedingung die Anzahl der Inselchen und die Grösse ihrer Zellen ungefähr die gleiche sei. Sie sondern sich scharf von dem übrigen Drüsengewebe ab, sie seien in Streifen, zwischen welchen Spalten zu beobachten seien, angeordnet. Einen Abfuhrweg habe Verfasser nie beobachtet. Ebenso leugnet er ihre partikelartige Structur. Die Inselchen haben nach Verfasser zwei Besonderheiten, welche sie von den übrigen Partikelchen unterscheiden: „1. ein deutliches Bindegewebe der Umhüllung und 2. Abwesenheit von Abführungswegen. Indem er nun ferner darauf hinweist, dass er keine Uebergangsstadien beobachtet habe, dass die Inselchen in einer unveränderlichen Anzahl bei verschiedener Art von Ernährung sich befinden, stimmt er Lewaschow und Statkewitsch nicht bei, sondern hebt hervor, dass die Langerhansschen Inselchen absonderliche selbständige in das Gewebe des Pankreas eingeschaltete Organe seien.“

Betreffs ihrer physiologischen Bedeutung spricht sich Jarotsky in dem Sinne aus, dass die Inselchen an der Bildung einiger Fermente durch die Zellen teilnehmen, indem sie Substanzen ausscheiden, welche eines der chemischen Stadien in der Entwicklung des Ferments oder der Substanz darstellen, welche für die Zellen selbst nötig sind, damit in letzteren ein Ferment sich bilden könne. Man injicierte dem Tiere Pilokarpin oder Atropin oder man leitete in die Vene Glykose hinein und versuchte auf diesem Wege der Lösung der Frage näher zu kommen.

Solchen Versuchen begegnen wir bei Jarotsky, Diamare, Sobolew, von welchen die Rede weiter unten sein wird, Lepine u. a. Endlich hat man seit der Erfindung der Phloridzin- und Adrenalinglykos-

urie Versuche an Tieren durch Vergiftung mit den erwähnten Mitteln angestellt mit darauffolgender Untersuchung ihres Pankreas hauptsächlich zur Klarlegung der Langerhansschen Inselchen (Herter, Shedini, Vigliani, Lazarus, Heiberg, Tiberti u. a.). Die Untersuchungsresultate dieser Autoren sind widerspruchsvoll und wir werden darauf weiter unten im Zusammenhang mit unseren Ergebnissen zurückkommen.

Schultze und nach ihm Sobolew stellten fast gleichzeitig und unabhängig voneinander Versuche mit Unterbindung der Drüse oder ihrer Abfuhrwege an, wobei sie von der Voraussetzung ausgingen, dass, wenn tatsächlich eine äussere Function den Partikelchen eigen wäre und eine innere den Inselchen, so müssten bei der Unterbindung der Drüse nur diejenigen Elemente atrophieren, welche nicht functionieren. Da ist es nun Schultze an Schweinchen, Sobolew an Kaninchen, Hunden und Katzen gelungen, zu zeigen, dass bei der Unterbindung eines Teils der Drüse oder ihres Wirsungianschen Durchflusses nur die Partikelchen atrophieren, während die Inselchen unverändert bleiben. Auf Grund seiner Versuche und mikroskopischen Forschung der Drüse hält Schultze die Inselchen für Blutdrüsen, welche den Kohlehydrataustausch regulieren.

Sobolew sagt in der Schlussfolgerung seiner Dissertation: „Die Langerhansenschen Inselchen sind Elemente, welche sich anatomisch sowie functionell vom Verdauungsapparat unterscheiden . . . . Es sind Drüsen ohne Abführwege, und ihre Function besteht im Regulieren des Kohlehydratstoffwechsels im Organismus“.

Den Durchflussweg bei Kaninchen unterband auch Sauerbeck. Interessant ist in seinen Versuchen die Tatsache, dass bei seinen Kaninchen nach der Unterbindung des Duct. Wirsungianus Glykosurie eintrat, was die übrigen Autoren nicht beobachtet und auch nachher nicht bestätigt haben. Sauerbeck gelangt zu dem Schluss, dass die Veränderungen der Inselchen und die Glykosurie einander parallel gehen.

Als eine der letzten Arbeiten in dieser Richtung ist die Untersuchung von Visentini zu beachten. Er unterband den Abfuhrweg bei Kaninchen und Hunden. Bei Hunden, welche zu verschiedener Zeit nach der Unterbindung getötet waren, beschrieb er eine scharf ausgeprägte Sklerose und ein völliges Verschwinden der Drüsenpartikel bei voller Erhaltung und normalem Aussehen der Langerhansschen Inselchen. Einen solchen Zustand der Drüse hat er jedoch bloss bei zwei (von 24) Hunden constatiert, welche am 160. und 212. Tage getötet wurden. In den übrigen Zeiträumen sind, wie der Verfasser selbst eingesteht, die Partikelchen entweder normal oder wenig verändert. Bei dem am 212. Tage getöteten Hunde war eine leichte Glykosurie zu beobachten, bei den übrigen gar keine. Auf Grund dieser Versuche schliesst Visentini auf eine specifische Natur und Function der Inselchen. Ausser den Experimenten mit Unterbindung der Abfuhrwege sind von erwähnten Verfassern noch Versuche mit Kohlehydratfütterung, Glykoseinjection usw. angestellt. Sie fanden hierbei meistens Veränderungen, welche sie zugunsten ihrer Theorie deuteten.

So fand z. B. Sobolew eine Grössenabnahme der Inselchenzellen, Abnahme an fuchsinophilen Körnern usw. bei Ernährung der Tiere mit Zucker oder seiner Injection in die Vene und erklärte es dadurch, dass



die Zellen unter solchen Umständen diejenigen Substanzen verbrauchten, welche die Zuckerverbrennung in den Geweben fördern.

Jarotsky beobachtete bei Kohlehydratfütterung Hyperplasie der Zellen, Zunahme der darin enthaltenen Körner und erklärt es durch gesteigerte, secretorische Tätigkeit.

Hierher gehören noch Diamare, Lazarus u. a.

Die dritte Verfassergruppe sucht Beweise für die Richtigkeit ihrer Theorie in pathologisch-anatomischen Ergebnissen. Die Begründer dieser Art Forschungen sind Opie in Amerika und Sobolew in Russland.

Opie beobachtete eine ausgeprägte hyaline Entartung der Inselchen in fünf Fällen von typischem Diabetes.

Max Herzog beschrieb fünf Fälle von typischem Diabetes, wo er kein einziges Inselchen vorfand, an ihrer Stelle aber ein narbiges Gewebe sich herausgebildet hatte. Sobolew veröffentlichte 17 Fälle von Pancreatitis bei Nichtdiabetikern und 15 bei Diabetikern. Bei letzteren ist entweder die Anzahl der Inselchen oder ihre Grösse vermindert, oder sie sind gänzlich verschwunden. Hierher gehören auch die Beobachtungen der Anhänger der Theorie der anatomischen Selbständigkeit der Inselchen: Wright u. Löslin, Gentes, Weichselbaum, Stangl, Curtis, Thoinot, Delamare u. a. Bei ihnen allen wiederholen sich die Hinweise darauf, dass bei dem Diabetes hauptsächlich die Inselchen betroffen werden. Das Betroffensein äussert sich entweder in der Verringerung ihrer Anzahl, oder in der Grössenabnahme ihrer Zellen, oder in ihrer Hyalinisation, Sklerose, in den darin vorgefundenen Blutergüssen usw.

Bis jetzt haben wir in Kürze die Ansichten der Vertreter der Theorie der histologischen Structur der Inselchen angeführt; jetzt halten wir einen kurzen Ueberblick über die Arbeiten der Anhänger der zweiten Theorie, ihrer functionellen Schwankungen. Der erste, welcher ihre anatomische Selbständigkeit anfocht, war Saviotti. Er behauptete unmittelbar nach Langerhans, indem er am Pankreas von Fröschen und Hunden arbeitete, dass sie Epitheliengänge zweiter Ordnung seien.

Als Hauptgegner der ersten Theorie ist Lewaschow anzusehen; seine Untersuchungsmethode ist die Heidenhains: Mikroskopische Analyse der Drüse in verschiedenen Verdauungsperioden. Die Hauptbasis, worauf er und seine Anhänger ihre Meinung begründen wollen, beruht auf Auffindung von Uebergangsformen zwischen den Partikel- und Inselchenzellen. Nach ihm sind die Langerhansschen Inselchen gewöhnliche Drüsenpartikelchen, welche einer gesteigerten Tätigkeit unterworfen sind. Dafür spricht ausser dem Vorhandensein der Uebergangsformen noch die Verbindung der Inselchen mit den Abfuhrwegen, sowie die Vermehrung ihrer Zahl nach Pilocarpinisation oder intensiver Ernährung und ihre Verminderung bei Ruhezustand der Drüse.

Bei einmaliger Ernährung sowie bei Hungerzustand sind ihrer wenig, sie vermehren sich aber bei wiederholter Nahrungsverabreichung. In der Ruheperiode nach der Verdauungstätigkeit bilden sich aus den Inselchen pankreatische Acini zurück.

Dogel untersuchte die Drüse bei Menschen, und da er in den Inselchen keine Abfuhrwege vorfand, nimmt er die Möglichkeit einer



fettigen Degeneration an. Er kommt zu dem Schlusse, dass es Drüsenteile seien, welche eine regressive Metamorphose durchgemacht haben. In physiologischer Hinsicht seien es also „tote Punkte“.

Harris und Gow untersuchten die Langerhansschen Inselchen bei allen Klassen von Wirbeltieren (ausser Fischen) und ziehen den Schluss, dass es drei Inselchentypen gebe: 1. mit runden oder länglichen Zellen und mit einer Kapsel mit nicht bemerkbaren Grenzen zwischen den Zellen selbst, 2. mit nicht grossen durchsichtigen Zellen, deren Grenzen deutlich ausgeprägt sind, und 3. summierte Gruppen. Diese Bildungen seien secundärer Abkunft („secondary cell groups“), und sie nehmen, aller Wahrscheinlichkeit nach, Anteil an der äusseren Secretion der Drüse.

Statkiewitsch untersuchte die Inselchen bei Hungertieren. Die Inselchen sind nach ihm ein Product der Veränderung der durch Hunger verkleinerten Partikelchen selbst (und nicht durch Tätigkeit, wie Lewaschow meint). Die zahlreichsten Arbeiten gehören Laquesse an. Den Hauptwert dieser Arbeiten bildet die Fülle an embryologischen Ergebnissen. Der Entstehung nach unterscheidet Laquesse primäre und secundäre Inselchen. Letztere sollen aus pankreatischen Röhrchen entstehen und die Fähigkeit besitzen, in dieselben wieder zurückzukehren. Er beobachtete an ihnen Uebergangsformen, eine geringere Färbungsfähigkeit und kleinere Kerne; ihre Function soll die der inneren Secretion sein. Ihrer Natur nach seien sie nichts anderes als Drüsenteile, welche für eine gewisse Zeit zu Zwecken einer inneren Secretion sich verändert hätten. Eng schliesst sich Lewaschow Pischinger an, der in den Inselchen centroacinöse Zellen beobachtet zu haben glaubt. Die Inselchen seien Anhäufungen von Partikelchen, die nach lang dauerndem Functionieren einer Erholung bedürfen.

Pugnat schreibt den Drüsenzellen lymphoiden Charakter zu. Er beobachtete Uebergangsformen und erklärt sich für ihre Abstammung von gewöhnlichen secernierenden Partikeln; er geht so weit, dass er ihnen die Fähigkeit zuschreibt, Zymogen in Trypsin (durch die Milz) zu verwandeln. In der russischen Literatur sind zwei Dissertationen auf die Theorie der functionellen Schwankungen der Inselchen aufgebaut; diese sind: die Minkowskis und Tschassownikows.

Der erstere von ihnen vermutet, hauptsächlich auf Grund der Experimente und der vergleichend histologischen Forschungen, dass die Langerhansschen Inselchen „zeitweilig veränderte Partikelchen des Pankreas“ seien. Sie stehen im Zusammenhang mit den Abfuhrwegen, haben ein gemeinsames Capillarnetz, keine Kapseln und stellen verschiedene Uebergangsformen mit Partikelzellen dar. Ihre Anzahl ist variabel, abhängig von der Ruhe und Tätigkeit der Drüse, und in physiologischer Hinsicht stellen sie eine der Stadien der Drüsentätigkeit dar (Stadium der Langerhansschen Inselchen).

Tschassownikow meint, indem er sich auf die histologischen Ergebnisse stützt, dass die Inselchen nicht selbständige Bildungen seien, wohl von Partikeln stammen, aber nicht mehr in dieselbe zurückkehren. Kapseln und Abfuhrwege seien nicht vorhanden. In functioneller Hinsicht seien es Drüsen mit innerer Secretion. Ausser den genannten Autoren



gehören hierher: Dale, der die Uebergangsformen bei Hunden, Katzen und Kaninchen beschrieben, Gentes, Perdigreat und Tribondeau bei weissen Mäusen, Karakaschew u. a. Die Anhänger der Theorie „der functionellen Schwankung“ (balancement) wandten sich zu ihrer Begründung auch zu den pathologisch-anatomischen Forschungen. Sie beobachteten einige tiefe Verletzungen des Pankreas ohne Glykosurie: Hansemann, Contani u. a. Restmann untersuchte die Inselchen und kam zu dem Schlusse, dass der inneren Secretion die ganze Drüse untergeordnet sei, d. h. die Acini wie auch die Insulae. Hansemann, Gutmann, Karakaschew, Herxheimer, Schmidt u. a. meinen, dass die Hauptrolle im Diabetes die Acini spielten. Dasselbe muss man auch betreffs der experimentellen Prüfung der Theorie sagen. Hansemann z. B. beobachtete, nachdem er die Drüse in toto unterbunden hatte, in derselben Veränderungen wie in den Acini, so auch in den Inselchen.

Minkowski unterband den Durchflussweg bei Meerschweinchen: Veränderungen in den Acini und Inselchen. Laquesse sah Verletzung der Inselchen, wenn auch weniger bei der Unterbindung des Durchflussweges. Lombrosos Arbeiten mit Unterbindung dagegen zeigten, dass sogar nach 140 Tagen die Acini sich gut erhalten hatten. Gewöhnlich trat Sklerose ein, jedoch keine starke, und wenn sich auch Veränderungen zeigten, ebenso viel in den Acini wie in den Inselchen. Der Autor unterband den Durchflussweg bei 41 Hunden und untersuchte die Drüse zu verschiedener Zeit. Auch Pensa fand bei Unterbindung bei Kaninchen schwere Verletzungen in den Inselchen.

Was die Innervation der Langerhansschen Inselchen betrifft, so wissen wir von denselben folgendes: Im Jahre 1899 notierte Laquesse in seiner Arbeit, dass bei einem erwachsenen Schaf der periacinöse Plexus in einigen Punkten die Langerhansschen Inselchen erreicht hatte, jedoch auf ihrer Oberfläche stehen geblieben war, ohne in dieselben hineinzudringen. Auch Diamare spricht von einem Hineindringen der Nervenbündel in die Langerhansschen Inselchen. Im Jahre 1902 beschrieb Gentes zum erstenmal bei der weissen Ratte das Vorhandensein eines periinsulären Netzes, d. h. eines Inselnetzes, von wo aus Fasern gehen, die, nachdem sie in die Substanz der Inselchen hineingedrungen sind, daselbst ein Netz bilden und endlich zwischen den Inselchenzellen mit den freien Enden, einem Knöpfchen, auslaufen. Das Intrainselgewebe scheint reicher zu sein als das Periinselgewebe. Jedoch Nervenzellen in diesem Gewebe zu erblicken, gelang Gentes nicht.

Im Jahre 1904 erschien die Arbeit Pensas, welche bewies, dass bei allen Wirbeltieren die Langerhansschen Inseln eine Fülle von Nerven besitzen. Aus dem zusammengepressten periinsularen Plexus gehen feine, sehr gewundene Fasern aus, welche eine Menge Nebenzweige von sich geben; die letzteren bilden ein dichtes Netz um die Insel herum. Eine recht grosse Anzahl Nerven begleitet auch die Capillaren zwischen den Inseln. Ausserdem dringen auch die Nerven in das Innere der Inseln, wo sie sich teilen und zwischen den Zellen verflechten, so dass sie ein sehr dichtes Netz bilden.



Auch bei den Amphibien, Reptilien und Vögeln constatierte Pensa das Vorhandensein eben solcher dichter Nervennetze. Bei den Schlangen endigen die zahlreichen Verzweigungen auf der Peripherie der Inseln büschelartig, wodurch sie dem periinsularen Plexus einen eigentümlichen Charakter verleihen. Bei den Säugetieren erhalten die Langerhansschen Inseln Nervenfasern aus dem perivasculären und periacinösen Plexus. Letzterer ist in den Inseln reicher als zwischen den Acini; er begleitet die Inseln. Indem wir uns mit der oben erwähnten Literatur begnügen und das oben Klargelegte resümieren, kommen wir zu Folgendem: 1. die Frage über die anatomische Individualität der Langerhansschen Inseln bleibt offen; 2. bei allen Wirbeltieren besitzen die Langerhansschen Inseln eine Fülle von Nerven, welche sich auf folgende Art verteilen: Auf dem Niveau der Inseln vermischt sich der perivasculäre innig mit dem periacinösen Plexus, um anfangs den periinsularen Plexus und dann den intrainsularen zu bilden; letzterer begleitet die Gefässe, umspinnt sie ebenso wie auch die Inseln selbst und dringt zwischen die Inselzellen. Der periacinöse Plexus, sowie der perivasculäre werden jedoch aus Fasern gebildet, welche vom Plexus coeliacus ausgehen, der mit den Nebenplexus des Bauches verbunden ist, welche folgende Arterien begleiten: Art. splanchnica, mesenterica superior und hepatica. In den Stämmen des Plexus coeliacus, wie er heutzutage anerkannt wird, existieren Fasern aller Art: sensible, motorische, vasomotorische und sekretorische, folglich muss die Tätigkeit der Langerhansschen Inseln sich unter dem Einfluss des Plexus coeliacus befinden. Dieser Satz wird auch durch die pathologisch-anatomischen Ergebnisse begründet, die in meiner Arbeit „Zur Frage von den gegenseitigen Beziehungen zwischen Nervensystem und Zuckerkrankheit" angeführt sind, und auf die ich hier die sich Interessierenden hinweise. Experimentelle Forschungen jedoch gibt es in dieser Richtung nicht; und das ist der Grund, weshalb ich es wagte, noch einmal das Pankreas der Tiere einer experimentellen Forschung zu unterwerfen im Sinne eines Studiums der Langerhansschen Inseln und zu versuchen, mich der Lösung der Frage über die Einwirkung der Resection des Plexus coeliacus auf die Veränderung der Langerhansschen Inseln zu nähern.

II.

Die Untersuchungsobjekte waren Meerschweinchen und Kaninchen als Vertreter der Grasfresser, weisse Ratte und Hund als Vertreter von Tieren, welche von gemischter Nahrung leben. Es wurden zur Untersuchung nur gesunde und muntere Tiere mittleren Alters ausgesucht. Ausgeführt wurden die Versuche hauptsächlich in Morphiumnarkose, welche 1 Stunde vor der Operation in 1proc. Lösung nach Berechnung (1 ccm auf 1 Kilo des Gewichts) injiciert wurde. Während der Operation aber griff man zur leichten Chloroformnarkose, welche in dem Falle verstärkt wurde, wenn der Hund unruhig war. Bei der Laparotomie wurde der Schnitt am Rande der linken geraden Muskeln vorgenommen, die Därme wurden aus der Bauchhöhle herausgenommen, der Magen nach oben gezogen. Nachdem man die linke Niere, welche als Erkennungspunkt diente, ge-

funden hatte, fand man auch leicht die Arteria coeliaca und die Arteria mesenterica superior und über ihnen wurde durch das Bauchfell der Plexus coeliacus sichtbar, der dann reseciert wurde. Die Section erfolgte gleich nach dem Tode des Tieres.

Kleine Stücke der Drüse, welche aus dem eben getöteten Tier genommen wurden, wurden teils nach den von Holmgren (Dreichloressig-dreichlormilchsäure, Mischung Carnay u. a.), teils nach denselben nur etwas modificierten Methoden (z. B. zu der Dreichloressigsäure 6 pCt. wurde ein gleiches Quantum Chrom- [$^1/_4$—1 pCt.] oder Sublimatlösung gegeben) durchgeführt. Es wurden auch andere Bearbeitungsmittel angewandt, wie Fols und Flemmings Flüssigkeit u. a., jedoch als die bequemsten erwiesen sich die Mischungen der Dreichloressigsäure mit Chrom und Sublimat wie auch die Mischung von Sublimat, Alkohol und Essigsäure.

Die Objecte, welche man mit einer von den genannten Flüssigkeiten im Laufe von 18—24 Stunden bearbeitete, wurden im Wasser gewaschen und in Spiritus gelegt, dessen Stärke vermehrt wurde. Nach genügender Verdichtung wurden die Drüsenstücke mit Paraffin nach allgemeinbekannten Regeln begossen und in Schnitte zerlegt. Bei dieser Begiessungsart war die weitere Bearbeitung der Schnitte jedoch recht mühevoll, denn bei Befreiung der Schnitte vom Paraffin zerfielen dieselben nicht selten in kleine Stücke, mit denen es schwer zu manipulieren war; man musste die Stücke auf Glas kleben und dann in diesem Zustand sie einer weiteren Bearbeitung unterwerfen; aber auch diese Art hat ihre Unbequemlichkeiten. Um die Behandlung der Schnitte zu erleichtern, verfuhr ich wie folgt: Nach der Verdichtung der Pankreasstücke in Spiritus wurden sie in ganz leichte Celloidinlösung gelegt, von dort in Xylolparaffin und endlich in reines Paraffin. Auf diese Weise fielen sogar sehr dünne Stücke nicht auseinander und es war leicht, sie zu behandeln. Nachdem sie von Paraffin befreit waren, wurden sie gefärbt. Das Färben der Schnitte, welche man aus der Drüse gewonnen hatte, die mit Dreichloressig- oder Dreichlormilchsäure bearbeitet worden waren, geschah durch Weigerts Fuchsin; bei der Bearbeitung mit Flüssigkeiten, welche Osmiumsäure enthielten, wurden die Schnitte mit Safranin und Pikro-Indigo-Carmin gefärbt, bei der Bearbeitung aber mit Sublimat und Säurenmischung mit Chrom wurde doppeltes Färben mit Tionin und Fuchsin vorgenommen. Nach der Färbung wurden die Stücke in reinen Spiritus oder mit einer Beimengung von Pikrinsäure gelegt und von dort auf das Objectglas. Dadurch, dass der Schnitt mit Hilfe von Löschpapier an das Glas gedrückt wurde, wurde er trocken, und es wurde darauf ein Tropfen Nelkenöl aufgegossen, welches ihn von dem Celloidin befreite; das Oel wurde wieder entfernt durch Aufdrücken von Löschpapier, und das Präparat wurde dann in Xylolbalsam gelegt.

III.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden aus dem Pankreas kleine Stücke Drüse genommen. Der Untersuchung der genommenen Stücke wollen wir zur Vergleichung mikroskopischer Bilder eine kurze Klarlegung des

Inselchenbaues im normalen Pankreas der obengenannten Tiere vorausschicken, wie sie bei unseren Präparaten sich zeigte. Man muss noch hinzufügen, dass, um die Möglichkeit zu gewinnen, eine richtige Schätzung der beobachteten, mikroskopischen Veränderungen zu machen, ebenso auch, um eine wahrscheinlichere Schlussfolgerung zu ziehen, wir uns bemühten, Pankreasstücke bei Tieren von denselben Gebieten zu entnehmen. Dabei bestrebten wir uns, die Stücke unter gleichen Bedingungen zu bearbeiten und dasselbe bei der Färbung der Stücke der Schnitte zu beachten.

Die Langerhansschen Inselchen traten auf in Form von rundlichen oder ovalen Bildungen. Die Anzahl der die Inselchensubstanz bildenden Zellen war nicht immer dieselbe: zuweilen waren es nicht mehr als 3 oder 4, dann aber traten Inselchen auf, welche eine Anhäufung von bedeutender Anzahl von Zellen darstellen. Die Umrisse der letzteren sind verschieden: es gibt solche von conusartiger, pyramidaler Form, dann wieder sind sie polygonal, rundlich, cylinderförmig oder endlich unregelmässig. Ebenso verschieden ist auch ihre Grösse, aber im allgemeinen treffen sich an der Peripherie der Inselchen grössere Zellen als in den centralen Teilen. Die Conturen der Zellen sind verhältnismässig selten scharf ausgeprägt, in den meisten Fällen sind sie nicht ganz deutlich. Die innere Structur der Inselchenzellen trat nicht gleichmässig deutlich in den Zellen verschiedener Inselchen hervor. So konnten wir oft in mehr oder weniger isoliert stehenden Zellen neben einer feinen schwachen Granulation, die sogar bei homogenen Objectiven bemerkbar ist, grössere Körner unterscheiden, welche jedoch nie an Grösse den zymogenen Körnern (Fig. 1 und 2) gleichkamen. Diese grösseren Körnchen sind in einigen Zellen nur in geringem Masse den kleinen beigemischt, in anderen dagegen bilden sie den Hauptbestand des Zellkörpers.

Der Kern der Inselchenzellen hatte eine kugelförmige Gestalt, war hell, blasenartig, und seine Chromatinsubstanz war auf seiner Peripherie in Form von einigen Knäulchen verteilt. Einen Abfuhrweg oder eine besondere Hülle konnte man bei den Langerhansschen Inselchen nicht constatieren.

Nach der Resection des Plexus coeliacus stellten sich uns die Langerhansschen Inselchen auf unseren Präparaten in folgendem Bilde dar (Fig. 3 und 4): Die Inselchen sind verkleinert; das Protoplasma ihrer Zellen ist sehr schwach gefärbt; es gibt Stellen, wo die Inselchenzellen fast durchsichtig sind. Die Granulation ist weniger bemerkbar als in der Norm; grössere Körnchen fehlen ganz. Die Kerne der Inselchen sind arm an Chromatin; es sind nur ungefähr 2—3 Körner geblieben. Im allgemeinen liegen die Kerne dichter nebeneinander als in der Norm und sind bedeutend eingeschrumpft; sie haben ihre ursprüngliche runde Form verloren, sind eckig geworden oder haben unregelmässige Umrisse angenommen. Die Capillaren in den Inselchen sind erweitert und mit Blutkörperchen angefüllt. Die acinösen Zellen des Pankreas wiesen nach der Resection des Plexus coeliacus keine Abweichungen von der Norm auf.



IV.

Indem wir die von uns gefundenen Veränderungen der Langerhansschen Inselchen nach der Resection des Plexus coeliacus resumieren, können wir folgendes constatieren:

1. Nach der Resection des Plexus coeliacus bemerkt man in den Zellen der Langerhansschen Inselchen deutliche und recht charakteristische mikroskopische Veränderungen:
2. Diese Veränderungen betreffen die innere Structur des Protoplasmas, sowie auch der Kerne der Inselchenzellen und sind auf eine Verminderung der Granulation des Protoplasmas und auf die Einschrumpfung der Kerne zurückzuführen.

Zum Schluss halte ich es für meine angenehmste Pflicht, dem hochverehrten Herrn Professor W. Lindemann meinen innigen Dank auszusprechen. Er ermöglichte mir die Ausführung dieser Arbeit in dem von ihm verwalteten Laboratorium der allgemeinen Pathologie an der Universität St. Wladimir. Dem Professor der Histologie Herrn K. Miram danke ich herzlich für die Ratschläge, Hinweise, wie auch für die seltene Herzlichkeit und Aufmerksamkeit, mit denen er immer unabänderlich meine Arbeit leitete.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XI.

Figur 1 und 2. Zwei Typen der Inselzellen aus dem Pankreas. Färbung mit Tionin und Fuchsin. Die Zellen sind gemischt violett gefärbt; man bemerkt darin zwei Arten von fuchsinophilen Körnern. Vergr. Seitz Ocular IV. Objectiv 7 mm. $^1/_{16}$.

Figur 3 und 4. Dieselben Zellen nach Resection des Plexus coeliacus.

Literatur.

1. Arnozan et Vailard, Archives de physiol. norm. III. sér. 1884. T. 3.
2. Brachet, Journ. de l'anat. et de la physiol. 1892. T. 32.
3. Brunn, Ergebnisse der Anatomie und Entwicklung. 1895. Bd. 4.
4. Cantani, H., Diabete. Napoli 1875. Cit. nach Lombroso.
5. Cavazzani, Zur Physiologie des Duodenums. Centralbl. f. Physiol. 1908. Bd. 22. Nr. 12.
6. Curtis et Gellé, Compt. rend. soc. de biol. Paris 1905.
7. Diamare, Anatomischer Anzeiger. 1899. Bd. 16. — Derselbe, Internationale Monatsschr. f. Anat. und Phys. 1899. Bd. 19. — Derselbe, Ebendas. 1905. Bd. 22. H. 4—6.
8. Dieckhoff, Inaug.-Diss. Leipzig 1895.
9. Dogel, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1893. Bd. 117.
10. Ebner, Arch. f. mikr. Anat. 1872. Bd. 8.
11. Ehrmann, Ueber den Einfluss der Ausschaltung des Zwölffingerdarms auf Zuckerausscheidung und seine Beziehung zum experimentellen Pankreasdiabetes. Archiv. f. d. gesamte Physiol. 1907. Bd. 119.
12. Eichler und Silbergleit, Ueber Glykosurie, experimentell hervorgerufen durch Verätzung und Verschorfung der Innenfläche des Darmes. Berliner klin. Wochenschrift. 1907. Nr. 25.
13. Ellenberger, Vergleichende Histologie der Haussäugetiere. Berlin 1887.



14. Frougoni et Stradiotti, Arch. ital. de biol. LI. II.
15. Gentes, Morphologie et structure des îlots de Langerhans etc. Thèse de méd. Bordeaux.
16. Gianelli et Giacomini, Comunic. scient. d. B. Accad. di Siena. 1896.
17. Gibbes, Journ. of microsc. science. Vol. 24. p. 183. Cit. nach Minkowsky.
18. Gutmann, Virch. Arch. 1903. Bd. 172 und 1904. Bd. 177.
19. Hansemann, Verh. d. deutsch. path. Gesellsch. 1901. Bd. 187.
20. Harris and Gow, Journ. of physiol. Vol. 115.
23. Heiberg, Münchener med. Wochenschr. 1907. — Derselbe, Centralbl. f. d. ges. Phys. etc. 1907. Nr. 8.
21. Helly, Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entw. 1905. Bd. 68.
22. Herlitzka, Ein Beitrag zur Kenntnis des Pflügerschen Duodenaldiabetes. Arch. f. d. ges. Phys. 1908. Bd. 123.
24. Herter und Wakemann, Virch. Arch. Bd. 169.
25. Herzog, Virch. Arch. 1902. Bd. 168.
26. Jarotsky, Ueber die Veränderung der Grösse und der Structur des Pankreas unter Einfluss des Hungers. Dissert. 1898.
27. Karakascheff, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 82.
28. Korinfsky, Arch. f. Veterin.-Wissenschaften. 1910. Bd. 6.
29. Krause, Die Anatomie des Kaninchens. Leipzig.
30. Kühne und Lea, Untersuchungen aus dem physiol. Institut der Universität Heidelberg. 1882. Bd. 2. H. 4.
31. Labbé, M. et P. Thaon, La Presse méd. 1910. Nr. 62.
32. Laquesse, Ibidem. 1910. T. 49.
33. Lazarus, Münchener med. Wochenschr. 1907. Nr. 45.
34. Lemoine et Lannois, Arch. de méd. expér. 1891. T. 3.
35. Lepine, Comp. rend. soc. de biol. 1903/4. T. 55.
36. Lewaschew, Arch. f. mikrosk. Anat. 1886. Bd. 26.
37. Lombroso, Ergebn. der Physiol. 1910. Bd. 9.
38. Lunin, Aerzte-Zeitung. 1907.
39. Marassini, Rivista di fisica, mat. e scien. nat. Vol. 8. No. 96 und 1908. Vol. 9.
40. Massarin, Rendic. della R. accad. dei Lincei. 1898. Vol. 7.
41. Minkowski, Die Totalexstirpation des Duodenums. Arch. f. exper. Path. uud Pharm. 1908. Bd. 58. — Derselbe, Weitere Mitteilungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Berliner klin. Wochenschr. 1892. Nr. 26. — Derselbe, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Arch. f. exper. Path. und Parm. Bd. 31. — Derselbe, Diabetes mellitus und Pankreas. Berliner klin. Wochenschr. 1890. Nr. 8.
42. Mouret, Journ. de l'anat. et de la phys. T. 81.
43. Nischbizky, Medicinische Rundschau. 1910. Bd. 73.
44. Opie, Bull. of the John Hopk. Hospit. 1900. Vol. 11 und Journ. of exper. med. 1900/1901. Vol. 5.
45. Pflüger, Untersuchungen über den Pankreasdiabetes. Arch. f. d. ges. Physiol. 1907. Bd. 118. — Derselbe, Ueber die Natur der Kräfte, durch welche das Duodenum den Kohlenhydratstoffwechsel beeinflusst. Ebenda. 1907. Bd. 119. — Derselbe, Bemerkungen zu R. Ehrmann, Exstirpationen des Duodenums. Ebenda. 1907. Bd. 119.
46. Pensa, cit. nach Laquesse.
47. Pischinger, Inaug.-Diss. München.
48. Podwisozky, Neue Daten über die Structur des Pankreas. Kiew 1882.
49. Poschon, cit. nach Korynfsky.
50. Pugnat, Journ. de l'anat. et de la phys. T. 33 u. Comp. rend. de la soc. de biol. T. 48.



51. Renaut, Comp. rend. de l'acad. des sciences. Paris. Vol. 89 und Arch. de l'anat. microsc. 1903. Vol. 6.
52. Rosenberg, Zur Frage des Duodenaldiabetes. Arch. f. d. ges. Physiol. 1908. Bd. 121.
53. Saviotti, Arch. f. mikroskop. Anat. 1869. Bd. 5.
54. Schlesinger, Arch. f. Path., Anat. u. Physiol. 1891. Bd. 154.
55. Schmidt, Münchener med. Wochenschr. 1902. Bd. 52.
56. Schultze, Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 56.
57. Sobolew, Dissert. 1901.
58. Sohlern, Ein Beitrag zur Diagnose des Duodenalgeschwürs. Med. Klinik. 1908. Nr. 51.
59. Stankiewitsch, Arch. f. Path. u. Pharm. 1894. Bd. 33.
60. Thoinot et Delamare, Bull. de la soc. méd. des hôpit. de Paris. 1904.
61. Tiberti, Arch. ital. de biol. 1903. T. 51. P. 1.
62. Zagorowsky, Zur Frage von den gegenseitigen Beziehungen zwischen Nervensystem und Zuckerkrankheit. Zeitschr. f. exper. Path. und Ther. 1914. Bd. 15.
63. Zak, Glykosurie bei Verätzung des Duodenums. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 3.
64. v. Zeersum et Jeannette, Polenar. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1910. H. 4—5.



XXIV.

Aus der medicinischen Klinik der Universität in Tokyo
(Abteilung des Prof. Dr. T. Aoyama).

Zwerchfelltonus und Nervi splanchnici.

Von

Priv.-Doc. Dr. **Ken Kuré,** Dr. **T. Hiramatsu** und Dr. **H. Naitō.**

(Hierzu Tafeln XII und XIII.)

Einleitung.

Ueber den Zwerchfelltonus gibt es bis jetzt nur einige Angaben. Mosso beobachtete bei Einwirkung mässiger Mengen eingeatmeter Kohlensäure oder bei etwas verhindertem Luftzutritt Tonuserhöhung des Zwerchfells, welches sich tetanusartig zusammenzieht. Er gab aber keine einheitliche Erklärung betreffs der Entstehungsmechanik der Tonusschwankungen des Zwerchfells, sondern führt nur die Tatsache an.

Sihle hat an Kaninchen beobachtet, dass die Ammoniakinhalation den Tonus des Zwerchfells herabsetzt, er konnte aber nicht feststellen, wo das Ammoniak in der Tat seinen Angriffspunkt hat.

Kostin erweiterte die Beobachtung Mossos. So sah er ein Steigen des Zwerchfelltonus nach der Art des echten Helmholtzschen Tetanus (per superpositionem) jedesmal, sobald das Atemcentrum plötzlich von einer stark hemmenden Wirkung der Vagusreizung befreit wurde, wobei es gleichgültig war, ob das Tier (Kaninchen) narkotisiert war oder nicht. Er drückte sich über den Zwerchfelltonus folgendermassen aus: „Dass das Zwerchfell, wie jeder Muskel, einen Tonus besitzt, ist ja schon längst bekannt; dieser Tonus äussert sich deutlich auch in meinen Apnoe-Versuchen. Registriert man die Zwerchfellzuckungen phrenographisch bei intacten Nn. vagi, weit geöffnetem Thorax und künstlicher Lungenventilation von verschiedener Stärke, so beobachtet man, dass nur ausgiebige Ventilation, d. h. nur starke Lungenausdehnungen eine vollständige Erschlaffung des Zwerchfells hervorrufen, während der apnoische Stillstand des Zwerchfells bei relativ schwachen Lungenausdehnungen immer mit Erhaltensein eines gewissen Muskeltonus einhergeht, so dass die Curve eine horizontale Linie bildet, welche mehr oder weniger hoch über der Abscisse steht.“

Sonst hat Kostin bei Kaninchen beobachtet, dass der Muskeltonus des Zwerchfells nach Bepinseln desselben mit 1 bis 2 proc. Cocainlösung und nach Ammoniakinhalation vollständig verschwindet. Er hat über die Bahn, die den centralen Tonus zum Zwerchfell übermittelt, nichts gesagt.

Eppinger hat in seiner Monographie über das Zwerchfell „Allgemeine und specielle Pathologie des Zwerchfells“ folgendes hervor-

gehoben: „Eine sehr schwer zu beurteilende physiologische Eigenschaft des Zwerchfells ist sein Muskeltonus. Vom klinischen Standpunkte aus muss ihm bei der Tätigkeit des Zwerchfells eine besondere Wichtigkeit zugemessen werden; denn die Verhältnisse des Zwerchfellstandes bei den mannigfachen Drucksteigerungen im Abdomen verhalten sich bei den unterschiedlichen pathologischen Zuständen und auch in verschiedenen Lebensaltern so ungleich, dass für die Erklärung hier sicher nur Tonusunterschiede des Zwerchfellmuskels in Betracht gezogen werden müssen. Allerdings ist dieser Gegenstand, insbesondere in experimenteller Beziehung, noch fast unbearbeitet usw."

Wir haben im vorigen Trimester bei 60 Kaninchen den N. phrenicus durchschnitten, um die Folge der Zwerchfelllähmung zu beobachten. Dabei haben wir festgestellt, dass die gelähmte Zwerchfellhälfte immer an der normalen Exspirationsstelle des Zwerchfells stehen blieb, während wir nach der allgemein herrschenden Anschauung das Höhersteigen desselben erwarteten. Weil diese Tatsache uns sehr auffallend war, haben wir uns vorgenommen, den Tonus der gelähmten Zwerchfellhälfte zu prüfen, und konnten feststellen, dass der Zwerchfelltonus an der gelähmten Hälfte nicht herabgesetzt war. So kamen wir zu der Vermutung, dass der Tonus des Zwerchfells von ganz anderen Bahnen versorgt würde.

In vorliegenden Mitteilungen wollen wir über die das Zwerchfell tonisch versorgende Faser, die wir experimentell bei verschiedenen Säugetieren, Kaninchen, Katzen, Hunden und Affen, festgestellt haben, genau berichten.

Untersuchungsmethode.

Die Prüfung des Zwerchfelltonus wurde folgendermassen ausgeführt. Die Versuchstiere wurden immer in der Rückenlage befestigt und auf den Segeltuchtisch gelegt, die Röntgenröhre unter den Tisch gestellt und die Tiere damit dorsoventral beleuchtet. Dann haben wir die Bauchwand der Versuchstiere durch einen 2 cm langen Medianschnitt eröffnet, zwei Metallstäbchen mit gebogener Spitze durch diese Schnittwunde eingeführt und mit diesen Stäbchen beide Zwerchfellkuppeln unter gleicher Kraft hinaufgedrückt. Wenn der Tonus des Zwerchfells sehr schwach ist, so kann man das Zwerchfell sehr leicht in die Höhe heben, wie es bei einer entspannten Gummimembran der Fall ist; wenn der Zwerchfelltonus dagegen stark genug ist, so lässt sich das Zwerchfell schwer hinaufstülpen, gerade wie bei einer stark gespannten Gummimembran. Wir konnten mittelst dieser Methode ziemlich genau den Tonus des Zwerchfells prüfen und diesen Zustand jedesmal photographieren.

Falls man das Versuchstier weiter leben lassen wollte, so prüfte man den Zwerchfelltonus, indem man vor und nach der Operation einen starken Druck auf den Bauch ausübte. Wenn der Zwerchfelltonus schwächer ist, so kann man das Zwerchfell mittelst der erwähnten Manipulation in die Thoraxhöhle hinaufdrängen, wenn aber der Tonus des Zwerchfells stark genug ist, so kann man das Zwerchfell nur minimal in die Thoraxhöhle hinaufdrängen.

Zur Ausreissung des Phrenicus wurde eine Stelle direct oberhalb des Schlüsselbeins gewählt, der Phrenicus in dieser Höhe fest gefasst

und nach der Thierschschen Evulsion ausgerissen. Um jede minimale Aenderung des Zwerchfellstandes unter Röntgenbeleuchtung deutlich zu erkennen, haben wir an den Versuchstieren dicke Nadeln tief in die Intercostalmuskeln entsprechend dem Stande der Zwerchfellkuppel unter Röntgenbeleuchtung gestochen, damit man ein festes Merkmal zur Bestimmung des Zwerchfellstandes bekommen kann.

Wir haben sonst zur Bestimmung des Zwerchfellstandes als Merkmal die Rippen benutzt, dabei haben wir immer die Knochen-Knorpelgrenze der Rippe dazu genommen. Zum Ausreissen des Ganglion coeliacum und der Nn. splanchnici gingen wir von vorne transperitoneal vor.

Ergebnisse der Untersuchungen.

1. Versuchsreihe (Phrenicusausreissung).

a) Kaninchen.

Man hat nach der oben erwähnten Methode den N. phrenicus direct oberhalb der Clavicula gefasst und konnte immer das 3 bis 4 cm lange Nervenstück herausreissen; manchmal gelang es, den ganzen Phrenicus herauszuziehen, so dass man bei der Section makroskopisch keine Spur davon am Zwerchfell finden konnte. Sobald der Phrenicus ausgerissen ist, wird die Bewegung der betreffenden Zwerchfellhälfte plötzlich schwächer. Durch Röntgenbeleuchtung sieht man nur minimale Bewegung in dem medialen Teil an der betreffenden Zwerchfellhälfte, und die laterale Partie, die gewöhnlich röntgenologisch die stärkste Bewegung zeigt, steht hierbei fast bewegungslos in der Exspirationsstellung still, so dass diese minimale zurückgebliebene Bewegung als Begleitbewegung mit der anderen gesunden Zwerchfellhälfte aufgefasst werden kann. Durch digitale Untersuchung constatiert man, dass diese Bewegung der gelähmten Zwerchfellhälfte besonders in der medialen und hinteren Partie deutlich ist. Zur Entstehung dieser zurückgebliebenen Bewegung der gelähmten Zwerchfellhälfte müssen drei Möglichkeiten angeführt werden.

1. Diese Bewegung ist durch die Innervierung von seiten der Nn. intercostales verursacht.
2. Diese Bewegung wird dadurch hervorgerufen, dass der hintere und mediale Abschnitt des Zwerchfells von dem Phrenicus der anderen Seite versorgt ist.
3. Diese Bewegung ist bloss als eine Mitbewegung aufzufassen, also passiv durch die Bewegung der anderen Zwerchfellhälfte verursacht.

Cavalié hat behauptet, dass das Zwerchfell der Säugetiere und des Menschen von den Nn. intercostales innerviert ist. Durch die anatomischen Untersuchungen hat er festgestellt, dass die costale Randpartie des Zwerchfells von den Aesten der letzten 5 bis 6 Intercostalnerven versorgt ist; er konnte auch partielle Contraction dieses Teils bei der faradischen Reizung der Intercostalnerven beobachten. Aber wir konnten, wie später beschrieben wird, diese partielle Contraction niemals bei der Faradisation der Intercostalnerven constatieren. Auch viele Autoren, besonders Ramström, sind der Meinung, dass die Aeste der Intercostalnerven, die sich zum Zwerchfell hinziehen, keine motorischen, sondern sensible

Fasern sind, welche sich auf den das Zwerchfell bedeckenden serösen Häuten verbreiten. Weil die minimale Bewegung des Zwerchfells bei der Atmung, die man nach der Ausreissung des N. phrenicus beobachtete, ganz andere Localisation hat als die Gegend, wo Cavalié die partielle Contraction bei der faradischen Intercostalisreizung sah, und weil diese Bewegung fast vollständig verschwindet, sobald man den Phrenicus der anderen Seite durchtrennt, so muss man schliessen, dass diese Bewegung nichts mit den Intercostalnerven zu tun hat.

Welche von den zwei letzten Annahmen richtiger ist, oder ob beide Annahmen gleichzeitig bestehen können, möchten wir hier nicht weiter berühren. Jedenfalls kann man wohl sagen, dass die Intercostalnerven keine nachweisbare motorische Function äussern und dass der N. phrenicus der einzige hauptsächlichste motorische Nerv für das Zwerchfell ist.

Wenn man an Kaninchen den Phrenicus einer Seite herausriss, so bemerkte man durch Röntgenbeleuchtung, wie oben erwähnt, fast vollständiges Schwinden der Bewegung der betreffenden Zwerchfellhälfte. Dabei blieb das betreffende Zwerchfell in der Exspirationsstellung stehen, während wir nach der allgemein verbreiteten Meinung das Höhersteigen des Zwerchfells erwarteten.

So haben wir an einem Kaninchen eine dicke Nadel tief in seine Intercostalmuskeln entsprechend dem Stande der Zwerchfellkuppel bei der Exspiration unter Röntgenbeleuchtung gestochen; dann wurde der Phrenicus ausgerissen; die Kuppel der betreffenden Seite blieb knapp an jener Stelle stehen, wo sie vor der Operation am Exspirationsmaximum bei ruhiger Atmung lag. Die Metallstäbchen wurden von der Schnittwunde am Bauch eingeführt und die Kuppeln des Zwerchfells gleichzeitig mit der gleichen Kraft hinaufgedrängt; dabei bemerkte man fast keinen Unterschied unter beiden Kuppeln, nur fühlte man in der gelähmten Seite keine inspiratorische Senkung des Zwerchfells. Also man konnte an Kaninchen weder das Höhersteigen des Zwerchfells noch die Abschwächung des Tonus nach der Ausreissung des Phrenicus constatieren. Dieses Verhältnis war auch der Fall, wenn das Tier erst 1 bis 2 Monate nach der Phrenicusausreissung geprüft wurde.

b) Hund.

Bei einigen jungen Hunden wurde zuerst der Zwerchfelltonus mittelst Metallstäbchen unter Röntgenbestrahlung geprüft, dann wurde der rechte N. phrenicus ausgerissen. Das Zwerchfell der gelähmten Seite blieb in der Exspirationsstellung stehen; Zwerchfelltonus der beiden Zwerchfellhälften vergleichend untersucht, liess keine Differenz zwischen ihnen constatieren.

c) Katze.

Bei einer Katze wurde der rechte Phrenicus durchschnitten. Zwerchfelltonus wurde wie beim Hund vor und nach der Phrenicusausreissung geprüft; es zeigte sich keine Abschwächung der gelähmten Seite.

d) Affe.

An einem Affen wurde der rechte N. phrenicus durchschnitten. Die Bewegung der betreffenden Zwerchfellhälfte verschwand fast vollständig,



Auftreibung des Bauches während der Inspiration fehlte in der betreffenden Seite. Die Zwerchfellhälfte der betreffenden Seite blieb in der Exspirationsstellung bei ruhiger Atmung; also war der Stand der betreffenden Zwerchfellhälfte nicht absolut erhöht, sondern das inspiratorische Heruntersinken des Zwerchfells aufgehoben. Die Röntgenfiguren direct vor und nach der Operation sind in der Tafel XII wiedergegeben (Fig. 1a und b). Der Bauch wurde vor und nach der Operation gedrückt, damit man sieht, ob das Zwerchfell leicht hinaufzudrängen ist. Man konnte dabei feststellen, dass das Zwerchfell nach der Operation ebenso wie vor der Operation kaum hinaufzudrängen ist.

Durch diese Untersuchungen wurde festgestellt, dass die Bewegung des Zwerchfells durch die Ausreissung des Phrenicus fast ganz aufgehoben wird, und der Tonus desselben dabei unverändert bleibt, während dieser Tonus nach dem Tode der Versuchstiere vollständig verschwindet.

2. Versuchsreihe (Rückenmarksdurchtrennung).

1. Versuch (Kaninchen).

Dem Tiere war der rechte Phrenicus schon lange (3 Wochen) ausgerissen. Der Stand der rechten Zwerchfellkuppel und der Stand der linken Kuppel bei dem in- und exspiratorischen Stadium wurden mit Nadeln markiert, die tief in die Intercostalmuskeln gestochen wurden. Zwerchfelltonus wurde geprüft mit den in die Bauchhöhle eingeführten Metallstäbchen, war beiderseits gleich stark. Beide Carotiden wurden unterbunden: respiratorische Excursion der linken Zwerchfellhälfte wurde grösser, und zwar geht bei Inspiration das Zwerchfell tiefer als vor der Carotisunterbindung, während es bei der Exspiration nicht besonders höher steigt. Rückenmark wurde in der Höhe des VI. und VII. Halswirbels durchgetrennt; das Tier machte dabei krampfhafte Bauchpresse, so dass die Gedärme sich durch die Schnittwunde an der Bauchwand herausstülpten. Sobald die Gedärme reponiert waren, haben wir das Tier röntgenologisch untersucht und constatiert, dass das Zwerchfell beiderseits bedeutend hochgestellt ist. Es hat uns stark überrascht, als wir sahen, dass die hochgestellte linke Zwerchfellhälfte noch sehr lebhafte respiratorische Bewegung zeigte.

Diese Tatsache weist darauf hin, dass das Zwerchfell infolge der Durchtrennung des Rückenmarks schlaff und beim Reponieren der Gedärme hinaufgeschoben wurde. Die lebhafte Bewegung der hochgestellten linken Zwerchfellhälfte muss so erklärt werden, dass die tonusgebenden Nervenfasern für das Zwerchfell, die vom Phrenicus gesondert im Rückenmark weiter abwärts verlaufen, durch Rückenmarksdurchtrennung unterhalb des Phrenicusursprungs unterbrochen wurden, während der Phrenicus der betreffenden Seite ganz unversehrt blieb.

2. Versuch (Kaninchen).

Dem Tier war der rechte Phrenicus schon lange (2 Wochen) ausgerissen. Man konnte vor der Operation das Zwerchfell des Tieres durch starken Druck auf den Bauch nicht hinaufdrängen. Die rechte Zwerchfell-



hälfte war fast unbeweglich, die linke zeigte deutliche respiratorische Excursion und stand einen Intercostalraum tiefer als die rechte. Die linke Rückenmarkshälfte wurde in der Höhe des III. Dorsalwirbels durchschnitten. Die Röntgenuntersuchung direct nach der Operation zeigte keine Veränderung des Zwerchfells. Der Bauch wurde dann stark gedrückt, danach wurde wieder röntgenologisch untersucht. Jetzt stand die linke Zwerchfellhälfte etwas höher als die rechte und zeigte lebhafte respiratorische Bewegung.

Durch diesen Versuch ist es wahrscheinlich, dass die Durchtrennung des Rückenmarks die Tonusherabsetzung der betreffenden Zwerchfellhälfte verursacht.

3. Versuch (Kaninchen).

Zwerchfelltonus wurde mit den Metallstäbchen geprüft, die durch eine kleine Schnittwunde hindurch in die Bauchhöhle eingeführt waren. Beide Zwerchfellhälften waren schwer hinaufzudrücken und zeigten lebhafte respiratorische Bewegung. Das Rückenmark wurde von hinten blossgelegt und die rechte Hälfte desselben in der Höhe des II. und III. Brustwirbels mit scharfem Messer durchschnitten. Die rechte hintere Extremität war nach der Operation schlaff und bewegungslos. Nach digitaler Untersuchung von der Bauchhöhle aus ist die rechte Hälfte des Zwerchfells ganz nachgiebig. Bei der Röntgenuntersuchung war die Bewegung beider Zwerchfellhälften sehr lebhaft. Man hat zwei Metallstäbchen mit gebogener Spitze in die Bauchhöhle eingeführt, und die beiden Zwerchfellkuppeln wurden mittelst dieser Metallstäbchen mit gleicher Kraft in die Thoraxhöhle hinaufgedrückt. Die rechte Kuppel war sehr schlaff und leicht hinaufzustülpen, die linke dagegen straff und schwer hinaufzudrängen.

4. Versuch (Junger Hund, Gewicht 2315 g).

Man hat zuerst den Zwerchfelltonus durch die digitale Untersuchung sowie durch die in die Bauchhöhle eingeführten Metallstäbchen unter Röntgenbeleuchtung geprüft, und bemerkte, dass beide Zwerchfellhälften ganz straff und kaum hinaufzudrücken waren. Der exspiratorische Zwerchfellstand war links in der Mitte des VI. Intercostalraumes, rechts in der Mitte der VI. Rippe. Nun wurde dem Tier das Rückenmark in der Höhe des I. und II. Brustwirbels von hinten geöffnet und die linke Hälfte desselben durchgetrennt. Beide hinteren Extremitäten wurden paretisch. Durch Röntgenuntersuchung sah man die linke Kuppel höher als die rechte stehen, was vor der Rückenmarksdurchtrennung umgekehrt der Fall war; der exspiratorische Stand der linken Kuppel lag in der Mitte des V. Intercostalraums. Die linke Zwerchfellhälfte verlor ihren Tonus, man konnte leicht die betreffende Zwerchfellhälfte über zwei Intercostalräume und zwei Rippen hinaufdrücken, sie erreichte die III. Rippe. Der Tonus der rechten Zwerchfellhälfte war dagegen ebenso stark wie vor der Operation, man konnte sie mit ziemlich starkem Druck nur einen halben Intercostalraum hinaufdrängen; nach einer Stunde verlor die rechte Zwerchfellhälfte auch ihren Tonus (wahrscheinlich durch Spätwirkung der Verletzung auf die andere Rückenmarkshälfte), man konnte sie nun bis an die IV. Rippe hinaufdrängen. Die Bewegung des Zwerchfells war

dabei ganz normal. Der rechte Phrenicus wurde ausgerissen, die rechte Zwerchfellhälfte stand dadurch fast still.

Das Tier wurde abgetötet, der Thorax am Sternum eröffnet, die Intercostalmuskeln wurden am oberen Rand der Rippen durchgetrennt, dann wurden die rechten VIII. und IX. Intercostalnerven abpräpariert und faradisch gereizt, man konnte selbst eine minimale partielle Contraction des Zwerchfells nicht constatieren, während die Function der Intercostalnerven und der Zwerchfellmusculatur noch gut erhalten war.

Durch diesen Versuch kann man sehen, dass die Durchtrennung der Rückenmarkshälfte auch beim Hunde den Zwerchfelltonus der betreffenden Seite herabsetzt.

5. Versuch (junger Hund).

Zuerst wurde der Zwerchfelltonus durch digitale Untersuchung sowie mittelst Metallstäbchen unter Röntgenbeleuchtung geprüft. Beide Zwerchfellhälften waren so straff, dass man sie mittelst Metallstäbchen kaum über $^1/_3$ cm hinaufdrücken konnte. Der exspiratorische Stand der rechten Kuppel liegt in der Mitte der VI. Rippe, der der linken Kuppel in der Mitte des VI. Intercostalraums. Das Rückenmark wurde in der Höhe des V. und VI. Brustwirbels blossgelegt. Weil bei vorigen Versuchen durch halbseitige Rückenmarkstrennung eine doppelseitige Lähmung der Hinterbeine und später auch die Tonusherabsetzung der anderen Zwerchfellhälfte erfolgte, so haben wir diesmal die lateralen zwei Drittel der rechten Rückenmarkshälfte durchgetrennt. Diese Operation verursachte wieder doppelseitige schlaffe Lähmung der Hinterbeine. Durch Röntgenbeleuchtung sah man, dass die rechte Zwerchfellhälfte einen halben Intercostalraum höher steht als vor der Operation. Der Tonus der rechten Zwerchfellhälfte ist bedeutend herabgesetzt, man konnte die rechte Kuppel bis an die IV. Rippe, also 2 cm hinaufstülpen, während die linke Kuppel kaum $^1/_2$ cm hinaufzudrängen war. Die respiratorische Bewegung war fast normal. Das Rückenmark wurde $^1/_5$ cm oberhalb der früheren halbseitigen Durchtrennungsstelle total durchgetrennt. Jetzt wurde der Zwerchfelltonus beiderseits gleich schwach, man konnte die rechte Kuppel bis zur IV. Rippe, die linke bis zur Mitte des IV. Intercostalraums mit den Metallstäbchen hinaufstülpen.

Das Tier wurde getötet, die Thoraxhöhle an dem Sternum eröffnet. Nachdem die Intercostalmuskeln entlang den oberen Rändern der Rippen durchschnitten waren, wurden die linken VIII.—XII. Intercostalnerven faradisch gereizt, man konnte dabei selbst eine nur minimale Contraction am Zwerchfell nicht constatieren.

Die Versuche haben uns gezeigt, dass der Tonus des Zwerchfells durch vollständige Quertrennung des Rückenmarks in der Höhe der oberen Brustwirbel ganz verschwunden war, während die Bewegung des Zwerchfells dadurch nicht beeinträchtigt wurde. Halbseitige Rückenmarkstrennung hatte nur den Verlust des Zwerchfelltonus hauptsächlich auf derselben Körperhälfte zur Folge.

Aus diesen Untersuchungen geht klar hervor, dass die tonusgebenden Fasern nicht mit dem Phrenicus das Rückenmark verlassen, sondern in



letzterem weiter abwärts verlaufen, und an irgend einer Stelle unterhalb des III. Brustwirbels vom Rückenmark austreten und zum Zwerchfell hinziehen.

Cavalié hat, wie schon erwähnt, behauptet, dass das Zwerchfell von den Intercostalnerven motorisch eventuell tonisch versorgt ist. Wir konnten aber hier nicht nachweisen, dass die Intercostalnerven eine motorische Faser für das Zwerchfell enthalten.

Was den Tonus des Zwerchfells betrifft, so haben wir zuerst geglaubt, dass er von den Intercostalnerven unterstützt ist. Später kam es uns aber unwahrscheinlich vor, dass der Tonus durch Intercostalnerven von dem Centralnervensystem übermittelt wird, weil wir bei unseren daraufhin gerichteten Untersuchungen bei Menschen und Tieren die Aeste der Intercostalnerven so winzig klein gefunden haben, wie es schon von Eisler, Gössnitz und Ramström behauptet worden ist, so dass man nicht glauben konnte, dass der Tonus des ganzen Zwerchfells von diesen winzig kleinen Aesten unterhalten werden kann. So haben wir uns vorgenommen, im weiteren eine andere Bahn zu finden.

3. Versuchsreihe (Entfernung des Ganglion coeliacum).

1. Versuch (kleiner Hund, Körpergewicht 2700 g.)

Dem Tiere wurde ein grosser Medianschnitt am Bauch gemacht, die Gedärme wurden durch die Wunde herausgezogen und das Ganglion coeliacum blossgelegt; dann wurden die Gedärme wieder reponiert und die Wunde grösstenteils geschlossen. Diese Manipulation hat den Tonus sowie den Exspirationsstand des Zwerchfells nicht geändert. Der Exspirationsstand der Zwerchfellkuppeln lag beiderseits in der Mitte des VI. Intercostalraums, die rechte Kuppel stand etwas höher als die linke. Der Zwerchfelltonus wurde geprüft, man konnte beide Kuppeln bis zum unteren Rand der V. Rippe hinaufdrücken. Das linke Ganglion coeliacum wurde ausgerissen; man bemerkte darnach kein Höhertreten der betreffenden Zwerchfellhälfte. Der Zwerchfelltonus wurde wieder untersucht, man konnte diesmal die linke Kuppel bis zum unteren Rand der IV. Rippe hinaufdrängen, also ist der Tonus der linken Zwerchfellhäfte herabgesetzt, der Tonus der anderen Hälfte ist auch etwas herabgesetzt, man konnte die rechte Kuppel bis zum oberen Rand der V. Rippe hinaufheben. Darauf wurde das rechte Ganglion coeliacum entfernt; die Zwerchfellbewegung war ganz normal, die Kuppeln standen beiderseits fast gleich hoch, die rechte jedoch etwas tiefer als die linke, sie lagen in der Mitte des V. Intercostalraumes, also einen Intercostalraum höher als vor der Entfernung der beiden Ganglia coeliaca. Diesmal konnte man die rechte Zwerchfellkuppel mit Metallstäbchen bis zum unteren Rand der IV. Rippe hinaufdrücken. Nun wurde das Rückenmark in der Höhe des II.—III. Brustwirbels von hinten blossgelegt, und die rechte Hälfte desselben durchgetrennt. Diese Operation, die sonst die Herabsetzung des Zwerchfelltonus verursachte, hat diesmal keinen weiteren Einfluss auf den schon durch Ausreissung des Ganglion coeliacum herabgesetzten Zwerchfelltonus ausgeübt.

Durch diesen Versuch ist es sehr wahrscheinlich, dass die Fasern, die durch die Intercostalnerven nach dem Zwerchfell ziehen, sowie die



sympathischen Fasern, die vom N. splanchnicus in der Thoraxhöhle nach dem Zwerchfell verlaufen, keine bedeutende Rolle für den Zwerchfelltonus spielen.

2. Versuch (Kaninchen).

Linkes Ganglion coeliacum ausgerissen; der Zwerchfelltonus der betreffenden Seite ist stark herabgesetzt, der Tonus der anderen Seite auch mehr oder minder vermindert. Rechtes Ganglion coeliacum ist entfernt; der Zwerchfelltonus beiderseits im gleichen Grade abgeschwächt. Das Tier starb bald, als man ihm beide Phrenici ausriss.

3. Versuch (Kaninchen).

Der Versuch gab fast dasselbe Resultat wie der Versuch 2. Die Wegreissung des linken Ganglion coeliacum verursachte starke Tonusherabsetzung der linken Zwerchfellhälfte und schwächere Tonusherabsetzung der rechten. Nach der Entfernung des rechten Ganglion coeliacum war der Tonus beider Zwerchfellhälften gleich stark herabgesetzt, so dass man das Zwerchfell leicht mit Metallstäbchen hinaufstülpen konnte.

4. Versuch (Hund).

Man hat dem Tiere einen grossen Medianschnitt in der Bauchwand angelegt. Die Gedärme wurden durch die Wunde herausgezogen, und nachdem das Ganglion coeliacum beiderseits herauspräpariert war, wurden die Gedärme reponiert, darauf wurde die Wunde grösstenteils geschlossen. Der Tonus und der Exspirationsstand des Zwerchfells blieben, wie vor der Präparation des Ganglions, unverändert. Der Exspirationsstand der linken Zwerchfellkuppel stand in der Mitte des VI. Intercostalraumes, der der rechten am unteren Rand der VI. Rippe. Man versuchte beide Kuppeln mit den Metallstäbchen hinaufzudrücken und konnte sie beiderseits einen Intercostalraum hinaufheben. Nun wurde das Ganglion coeliacum dextrum weggerissen; der spontane Exspirationsstand der rechten Zwerchfellkuppel blieb unverändert, beide Kuppeln wurden mit Metallstäbchen hinaufgedrückt, man konnte die rechte Kuppel bis zur Mitte des III. Intercostalraumes und die linke Kuppel bis zur Mitte des IV. Intercostalraumes hinaufstülpen. Dann wurde das Ganglion coeliacum sinistrum entfernt, der spontane Exspirationsstand der beiden Kuppeln lag jetzt $^1/_3$ Intercostalraum höher als vor der Operation. Beide Zwerchfellkuppeln wurden mit den Metallstäbchen hinaufgedrängt, man konnte die rechte Kuppel bis zum unteren Rand der III. Rippe, und die linke bis zur Mitte des III. Intercostalraumes hinaufstülpen. Nun wurden die Gedärme, die etwas aus der Wunde herausgestülpt waren, ganz reponiert und die Wunde vollständig geschlossen. Man bemerkte dabei, dass die beiden Kuppeln des Zwerchfells $1^1/_2$ Intercostalraum höher lagen, als vor allen diesen Manipulationen. Das Rückenmark wurde von hinten blossgelegt, die linke Häfte desselben an dem oberen Brustmark durchgetrennt. Die Wunde am Bauch wurde wieder teilweise geöffnet, der Zwerchfelltonus mit den Metallstäbchen geprüft. Diese Rückenmarksdurchtrennung, welche sonst den ormalen Zwerchfelltonus, wie erwähnt, so deutlich herabzusetzen pflegte, hatte aber keine weitere Tonusherabsetzung des Zwerchfells zur Folge.



Die Versuche haben uns gezeigt, dass die Entfernung des Ganglion coeliacum einer Seite eine hochgradige Tonusherabsetzung der betreffenden und eine mässige der anderen Zwerchfellhälfte zur Folge hatte. Aus dem erwähnten Resultate kann man vielleicht schliessen, dass die tonusgebenden Fasern das Ganglion coeliacum durchpassieren, und dass die Intercostalnerven sowie die sympathischen Fasern, die von den Nn. splanchnici oberhalb des Zwerchfells nach letzterem hinziehen, keinen bedeutenden Einfluss auf den Zwerchfelltonus ausüben.

4. Versuchsreihe (Durchtrennung der Nn. splanchnici).

Infolge der Versuche der dritten Reihe ist festgestellt, dass die Entfernung des Ganglion coeliacum den Zwerchfelltonus beträchtlich herabsetzt. Aber es ist damit noch nicht entschieden, ob diese Tonusherabsetzung durch Unterbrechung des centralen Impulses verursacht ist, oder ob das Wegreissen des Ganglion coeliacum auf irgendeine Weise reflectorisch den Zwerchfelltonus beeinflusst hat. Folgende Versuche beabsichtigen festzustellen, auf welchem Wege wirklich der centrale Tonus vom Rückenmark nach dem Ganglion coeliacum, eventuell nach dem Zwerchfell übermittelt wird.

1. Versuch (junger Hund).

Dem Tiere wurde die Haut der Brustgegend abpräpariert; man hat eine dicke Nadel in die Intercostalmuskeln gestochen, um den Exspirationsstand der beiden Zwerchfellkuppeln zu markieren. Beide Kuppeln lagen am unteren Rand der VI. Rippe. Man hat einen grossen Schnitt durch die Bauchwand gelegt; die Gedärme wurden herausgezogen, um die Gegend des Ganglion coeliacum zu präparieren, dann wurden sie wieder reponiert und die Wunde grösstenteils geschlossen. Während dieser Manipulation blieb der Exspirationsstand des Zwerchfells unverändert. Man hat den Zwerchfelltonus mittelst der Metallstäbchen geprüft, beide Kuppeln waren 1 cm hinaufzuheben. Nun wurden die linken Nn. splanchnici direct vor dem Eintritt in das Ganglion coeliacum durchschnitten, darnach lag der Exspirationsstand der linken Kuppel etwas oberhalb der Nadel. Mit Metallstäbchen konnte man die linke Kuppel 3 cm hinaufstülpen, während man die rechte Kuppel nur etwas mehr als 1 cm hinaufdrücken konnte. Die rechten Nn. splanchnici wurden auch direct vor dem Eintritt in das Ganglion coeliacum durchschnitten, die rechte Kuppel stand bei dem Exspirationsmaximum oberhalb der Nadel; man konnte diesmal auch die rechte Kuppel 3 cm hinaufdrängen. Die Eingeweide wurden vollständig reponiert und die Wunde vollständig geschlossen; da sah man röntgenologisch, dass beide Zwerchfellkuppeln bei dem Exspirationshöhepunkt 1,5 cm oberhalb der Nadel lagen. Die Zwerchfellbewegung war ganz normal. Eine nachfolgende halbseitige (links) Rückenmarksdurchtrennung hat keine weitere Tonusherabsetzung gebracht.

2. Versuch (Katze).

Der Exspirationsstand der Zwerchfellkuppeln ist mit tief in die Intercostalmuskeln gestochenen Nadeln gezeichnet, die Kuppeln lagen beiderseits in der Mitte des VI. Intercostalraumes. Nach dem Eröffnen der Bauchhöhle wurde die Höhe der Zwerchfellkuppeln untersucht, man be-



merkte keine Veränderung. Der Zwerchfelltonus wurde mit dem Metallstäbchen untersucht, man konnte beide Kuppeln 1,5 cm hinaufschieben. Die linken Nn. splanchnici wurden vor dem Eintritt in das Ganglion coeliacum durchtrennt, man konnte dann die linke Kuppel leicht 2,5 cm hinaufstülpen, während der Tonus der rechten Zwerchfellhälfte keine bedeutende Aenderung zeigte. Durch die Durchtrennung der sämtlichen Verbindungen des rechten Ganglion coeliacum mit anderen Nervenapparaten bis auf den Plexus phrenicus und die Nn. splanchnici wurde der Tonus der rechten Zwerchfellhälfte in keiner Weise beeinflusst. Sobald die Nn. splanchnici dextri durchschnitten waren, wurde die rechte Zwerchfellhälfte plötzlich schlaff, man konnte ebenso leicht wie auf der anderen Seite die rechte Zwerchfellhälfte über 2,5 cm hinaufschieben. Die Bauchwunde wurde vollständig geschlossen, der Exspirationsstand des Zwerchfells blieb unverändert wie vor der Operation. Das Rückenmark wurde in der Höhe des Brustmarks blossgelegt, die linke Hälfte desselben durchgetrennt; diese Operation brachte keine weitere Tonusherabsetzung des Zwerchfells.

Die Versuche dieser Versuchsreihe zeigen uns, dass die Nn. splanchnici den centralen Tonus zum Zwerchfell übermitteln.

5. Versuchsreihe (Pharmakologische Untersuchung).

Durch die Versuche der 4. Versuchsreihe wurde festgestellt, dass die tonusgebenden Fasern, die im Rückenmark abwärts verlaufen, in die Nn. splanchnici eintreten und weiter über das Ganglion coeliacum nach dem Zwerchfell ziehen. Die folgenden Versuche wurden angestellt, um zu prüfen, ob die tonusgebenden Fasern zum Sympathicus gehören, und wo sie dann ihre Zwischenstation haben. Weiter haben wir auch untersucht, wie diese Fasern in der Narkose sich verhalten.

1. Versuch (Kaninchen).

Der Exspirationsstand der linken Zwerchfellkuppel lag am unteren Rande der V. Rippe, der der rechten in der Mitte des V. Intercostalraumes (Tafel XIII, Fig. 2a). Die Bauchhöhle wurde durch grossen Medianschnitt geöffnet, das Ganglion coeliacum beiderseits blossgelegt. Der Exspirationsstand des Zwerchfells wurde noch einmal untersucht, zeigte aber keine Veränderung. Der Tonus des Zwerchfells wurde mittelst Metallstäbchen geprüft; man konnte durch starken Druck beide Kuppeln bis zur IV. Rippe hinaufdrängen (Tafel XIII, Fig. 2b). Bei diesem Tiere war also der Zwerchfelltonus eigentlich schwach. Beide Ganglia coeliaca wurden mit 1 proc. Nikotinlösung bepinselt. 3 Minuten nach der Bepinselung konnte man die Zwerchfellkuppeln sehr leicht mittelst Metallstäbchen bis zur III. Rippe hinaufdrücken. 10 Minuten nach der Bepinselung wurde der Zwerchfelltonus noch schwächer, so dass man die Zwerchfellkuppeln beiderseits bis zur II. Rippe hinaufschieben konnte. Dabei waren die Lungenfelder bedeutend dunkler (Tafel XIII, Fig. 2c). Zwerchfellbewegung war hierbei ganz normal, wenn sie mittelst Metallstäbchen nicht gestört wurde. Die Bauchwunde wurde geschlossen, beide Zwerchfellkuppeln standen bedeutend höher als vor den Manipulationen (Tafel XIII, Fig. 2d).



2. Versuch (junger Hund).

Der Exspirationsstand der Zwerchfellkuppel lag links am oberen Rand der VII. Rippe, rechts etwas oberhalb der VII. Rippe. Der Bauch wurde durch grossen Medianschnitt geöffnet. Das linke Ganglion coeliacum und die Nn. splanchnici wurden herauspräpariert, die linken Nn. splanchnici wurden direct unterhalb des Zwerchfells durchschnitten. Der Exspirationsstand der Zwerchfellkuppel lag links in der Mitte des VI. Intercostalraumes, rechts etwas oberhalb der VII. Rippe. Die Zwerchfellkuppeln wurden mittelst Metallstäbchen hinaufgedrückt; man konnte die linke Kuppel bis zum oberen Rand der V. Rippe hinaufschieben.

Faradische Reizung des peripherischen Stumpfes der Nn. splanchnici sinistri scheint den Tonus des Zwerchfells etwas zu steigern.

Adrenalin (1 pM.) wurde auf das Ganglion coeliacum sinistrum und deren Umgebung gepinselt. 8 Minuten nach der Bepinselung bemerkte man schon einige Steigerung des Zwerchfelltonus; die Bepinselung von Adrenalin wurde wiederholt. 15 Minuten nach der ersten Bepinselung war das linke Zwerchfell etwas schwer hinaufzudrängen; man konnte die linke Kuppel bis zum oberen Rand der VI. Rippe, die rechte Kuppel bis zum unteren Rand der VI. Rippe hinaufschieben. Das rechte Ganglion coeliacum wurde ebenfalls mit Adrenalin bepinselt. 8 Minuten nach dieser Bepinselung (also 25 Minuten nach der ersten Bepinselung des Ganglion coeliacum sinistrum) wurde der Zwerchfelltonus noch etwas stärker; man konnte die linke Kuppel bis zum oberen Drittel des VI. Intercostalraumes, die rechte bis zum unteren Rande der VI. Rippe hinaufdrängen.

Durch diesen Versuch ist uns gezeigt, dass die faradische Reizung des peripheren Stumpfes der durchschnittenen Nn. splanchnici die tonusgebenden Fasern nicht genug in Erregung setzt, aber hier muss man die Möglichkeit lassen, dass die faradische Reizung nicht vollständig war, weil diese Reizung des tiefliegenden Nervenstumpfes bei Röntgenbeleuchtung ziemlich schwer auszuführen ist. Adrenalin erregt dagegen die periphere Endigung der tonusgebenden Fasern, so dass der durch Splanchnicusdurchschneidung herabgesetzte Tonus durch Bepinselung mit Adrenalin wieder gesteigert wird.

3. Versuch (Affe).

Chloroformnarkose. Vor der Narkose wurde der exspiratorische Zwerchfellstand untersucht; beide Kuppeln lagen an der VII. Rippe. Beim Drücken auf den Bauch ändert sich der Zwerchfellstand nicht. In tiefer Narkose bewegt sich das Zwerchfell nur sehr wenig. Der exspiratorische Stand des letzteren ändert sich nicht. Beim Drücken des Bauches waren die beiden Zwerchfellkuppeln sehr wenig nach oben verschiebbar.

4. Versuch (Katze).

Der Exspirationsstand der Zwerchfellkuppeln vor der Narkose lag links in dem unteren Drittel des VI. Intercostalraumes, rechts am unteren Rand der VII. Rippe. Die Zwerchfellbewegung ist ganz normal. Beide Zwerchfellkuppeln wurden mit den Metallstäbchen hinaufgedrängt; man konnte sie beiderseits bis zur V. Rippe hinaufdrängen. Bei diesem Tiere

war der Zwerchfelltonus von Anfang an schwächer als bei anderen. Die Katze wurde narkotisiert. Der exspiratorische Stand des Zwerchfells zeigte keine Aenderung durch die tiefe Narkose. Der Zwerchfelltonus ist etwas herabgesetzt. Man konnte beide Kuppeln bis zur Mitte des IV. Intercostalraumes hinaufdrängen. Das Ganglion coeliacum sinistrum wurde weggerissen; man konnte die linke Zwerchfellkuppel mit Metallstäbchen bis zum oberen Rand der IV. Rippe, die rechte dagegen bis zur Mitte des IV. Intercostalraums hinaufdrängen.

1 proc. Nikotinlösung wurde auf das Ganglion coeliacum dextrum gepinselt. 15 Minuten nachher konnte man die rechte Zwerchfellhälfte auch bis zum oberen Rand der IV. Rippe hinaufschieben. Also wurde der Zwerchfelltonus beiderseits gleich herabgesetzt. Der Exspirationsstand des Zwerchfells wurde etwas höher; die linke Kuppel lag in der Mitte des VI. Intercostalraums und die rechte etwas oberhalb der VII. Rippe. Narkose wurde unterbrochen. Nach dem Erwachen wurde der Exspirationsstand des Zwerchfells untersucht; er zeigte keine Aenderung. Der Zwerchfelltonus war ebenso herabgesetzt wie während der Narkose.

1 prom. Adrenalinlösung wurde teils subserös in die Umgebung des Ganglion coeliacum, teils intraganglionär (beiderseits) injiciert. 20 Minuten nach der Injection wurde der Exspirationsstand des Zwerchfells untersucht. Die linke Kuppel lag in dem unteren Drittel des VI. Intercostalraums, und die rechte am unteren Rand der VII. Rippe. Beide Kuppeln wurden mit den Metallstäbchen hinaufgedrängt, man konnte sie bis zur V. Rippe hinaufschieben.

Tiefe Narkose verursachte bei diesem Versuch kein nachweisbares Höhertreten des exspiratorischen Zwerchfellstandes. Während tiefer Narkose war der Zwerchfelltonus herabgesetzt, aber er war bis zu einem gewissen Grade erhalten, und verschwand erst nach der Durchtrennung der tonusgebenden Fasern vollständig.

Beim vorigen Versuch mit dem Affen konnte man diese Herabsetzung des Zwerchfelltonus nicht feststellen; dieser Unterschied erklärt sich wahrscheinlich dadurch, dass die Methode des Bauchdruckes, die beim Versuch mit dem Affen gebraucht wurde, nicht so empfindlich war als die mittelst der Metallstäbchen.

5. Versuch (Affe).

Dasselbe Tier, welches beim 3. Versuch dieser Versuchsreihe gebraucht wurde, genommen. Der exspiratorische Zwerchfellstand vor der Operation lag links am oberen, rechts am unteren Rand der VII. Rippe. Der Bauch wurde mit grossem Medianschnitt weit geöffnet, die Ganglia coeliaca präpariert und dann die Wunde grösstenteils geschlossen. Der spontane exspiratorische Zwerchfellstand zeigte keine Aenderung. Mit den Metallstäbchen wurden beide Zwerchfellkuppeln hinaufgedrängt; sie lagen beiderseits in der Mitte des VI. Intercostalraums. Das Ganglion coeliacum sinistrum wurde weggerissen, der spontane exspiratorische Zwerchfellstand änderte sich nicht; mit den Metallstäbchen hinaufgedrängt, lag die linke Kuppel in der Mitte der V. Rippe, die rechte am oberen Rand der VI. Rippe. Also der Tonus der linken Zwerchfellhälfte ist stark herabgesetzt, während der der rechten auch nicht unbedeutend verändert ist.



Auf das Ganglion coeliacum dextrum wurde 1 proc. Nikotinlösung gepinselt. Der spontane Zwerchfellstand änderte sich nicht; mit Metallstäbchen gedrängt, lagen die beiden Kuppeln am oberen Rand der V. Rippe.

30 Minuten später wurden 0,5 ccm einer 1 prom. Adrenalinlösung in die V. femoralis dextra injiciert. 20 Minuten nachher steigerte sich der Zwerchfelltonus, man konnte mit den Metallstäbchen die Zwerchfellkuppel beiderseits bis zur Mitte des V. Intercostalraums hinaufschieben. Adrenalinlösung wurde direct auf beide Ganglia coeliaca gepinselt. 20 Minuten nach der Bepinselung konnte man mit den Metallstäbchen die linke Kuppel bis zum unteren, die rechte bis zum oberen Rande der VI. Rippe hinaufdrängen. Zwei Stunden nach dieser Bepinselung mit Adrenalinlösung wurde der Zwerchfelltonus wieder mittelst der Metallstäbchen geprüft; der Tonus des Zwerchfells blieb unverändert.

Nun wurde 1 proc. Cocainlösung auf die Unterfläche des Zwerchfells gepinselt. Schon nach einigen Minuten war der Zwerchfelltonus vermindert, 10 Minuten nach der Bepinselung konnte man leicht die linke Kuppel bis zur Mitte des IV. Intercostalraums und die rechte Kuppel bis zum oberen Rand der V. Rippe hinaufdrängen.

Bei dieser Versuchsreihe sahen wir, dass durch die Auftupfung einer 1 proc. Nikotinlösung auf das Ganglion coeliacum der Zwerchfelltonus der betreffenden Seite nach 10—20 Minuten vollständig verschwand, und der der anderen Seite bis zu einem gewissen Grade herabgesetzt wurde. Wenn man aber nach dem Verschwinden des Zwerchfelltonus, welches durch die Splanchnicusdurchschneidung oder durch die Nikotinapplication auf das Ganglion coeliacum verursacht worden war, eine 1 prom. Adrenalinlösung auf das Ganglion coeliacum und die Umgebung desselben tupfte, so bemerkte man nach 20 Minuten wieder die Steigerung des Zwerchfelltonus, so dass man das Zwerchfell schwer hinaufdrücken konnte, gerade wie vor der Nikotinapplication oder der Splanchnicusdurchschneidung. Dieser durch Adrenalinapplication gesteigerte Tonus verschwand aber plötzlich, sobald die Unterfläche des Zwerchfells mit einer 1 proc. Cocainlösung betupft wurde. Auch konnte man feststellen, dass bei der tiefen Narkose der Zwerchfelltonus nicht vollständig verschwindet, sondern nur um einen gewissen Grad herabgesetzt ist.

6. Versuchsreihe (Dauerfolge der Tonusherabsetzung des Zwerchfells).

Die Versuche der 6. Reihe wurden angestellt, um zu sehen, was die Folge sein wird, wenn der Ausfall des Zwerchfelltonus durch Splanchnicusdurchschneidung längere Zeit andauert.

1. Versuch (junger Hund, am 2. 2. 14).

Dem Tier wurden die linken N. splanchnici direct vor dem Eintritt ins Ganglion coeliacum durchschnitten. Nach der Durchschneidung wurde der exspiratorische Stand des Zwerchfells untersucht; er zeigte keine bedeutende Aenderung. Am 4. 2. (2 Tage nach der Operation): laterale zwei Drittel der linken Zwerchfellhälfte hoch in die Thoraxhöhle ausgebuchtet. Beim Druck auf den Bauch zeigte sich diese Ausbuchtung noch deutlicher. Am 5. 2. (3 Tage nach der Operation): Ausbuchtung



der linken Zwerchfellhälfte noch ausgeprägter. Am 7. 2. (5 Tage nach der Operation): Die Bauchnaht wurde eitrig, das Tier wurde viviseciert. Der Zwerchfelltonus wurde mittelst Metallstäbchen geprüft; man konnte die linke Kuppel bis zum III., die rechte bis zum IV. Intercostalraum heben. Die Bauchhöhle wurde weit geöffnet; man sah an beiden Kuppeln eine frontale Querfalte, die dieselben in einen kleineren ventralen und einen grösseren dorsalen Teil trennte; der dorsale Teil der linken Zwerchfellhälfte stark in die Thoraxhöhle ausgebuchtet, was gerade dem Bild bei der Röntgenuntersuchung (Ausbuchtung von lateralen zwei Dritteln der linken Zwerchfellhälfte) entspricht. Bei der Inspiration sieht man viele kleine Falten auf dem linken, dagegen wenige Falten auf dem rechten Zwerchfell. Das zeigt die Ueberdehnung des linken Zwerchfells. Nach dem Tode war die Querfalte vollständig verschwunden, die rechte Kuppel war mehr als die linke in die Thoraxhöhle ausgebuchtet.

2. Versuch (junger Hund, am 9. 2. 14).

Vor der Operation wurde der exspiratorische Stand des Zwerchfells bestimmt; die linke Kuppel lag in dem VI. Intercostalraum, die rechte an der VII. Rippe. Der Bauch wurde stark gedrückt; dabei blieb das Zwerchfell in der Exspirationsstelle, aber nicht höher als die normale Exspirationsstelle. Die N. splanchnici wurden beiderseits aseptisch durchgetrennt. Nach der Durchtrennung wurde röntgenologisch untersucht; der exspiratorische Zwerchfellstand änderte sich nicht. Am 10. 2. (einen Tag nach der Operation): Beide Kuppeln lagen am unteren Rand der V. Rippe, also stand das Zwerchfell höher als vor der Operation. Am 15. 2. (6 Tage nach der Operation): Wieder untersucht, beide Zwerchfellkuppeln stehen in der Mitte des VI. Intercostalraums, also steht das Zwerchfell wieder tiefer. Beim Drücken auf den Bauch stehen beide Zwerchfellkuppeln in der Mitte des V. Intercostalraums; das Zwerchfell ist also hinaufzuschieben. Am 17. 2. (8 Tage nach der Operation): Der exspiratorische Stand der Zwerchfellkuppeln ist links am oberen Rand der VI. Rippe, rechts am unteren Rand der V. Rippe. Der rechte Phrenicus wurde durchschnitten; rechts war das Zwerchfell schon unbeweglich, dagegen links normal verschieblich bei Respiration. Die Thoraxatmung war rechts stärker; nach der Operation scheint die rechte Zwerchfellhälfte etwas höher zu sein. Der rechte Zwerchfellstand lag am oberen Rand der V. Rippe.

3. Versuch (junger Hund).

Vor der Operation wurde der exspiratorische Stand des Zwerchfells röntgenologisch untersucht; die Kuppeln lagen beiderseits in der Mitte des VI. Intercostalraums. Der Bauch wurde gedrückt, der Zwerchfellstand änderte sich fast nicht. Nach der Wegreissung des linken Ganglion coeliacum sind die lateralen zwei Drittel der linken Zwerchfellhälfte deutlich ausgebuchtet. Beim Drücken auf den Bauch steigt die linke Zwerchfellhälfte etwa einen Intercostalraum hinauf. Am nächsten Tage hat man das Tier tot gefunden.

4. Versuch (junger Hund, am 9. 3.).

Vor der Operation röntgenologisch untersucht; der exspiratorische Zwerchfellstand beiderseits etwas unterhalb der VII. Rippe. Beim Druck



auf den Bauch lag der exspiratorische Stand des Zwerchfells beiderseits in der Mitte der VII. Rippe, stand also nur ein wenig höher. Linkes Ganglion coeliacum wurde aseptisch reseciert. Am 11. 3. (zwei Tage nach der Operation): Der spontane exspiratorische Stand zeigte keine bedeutende Aenderung; beim Drücken auf den Bauch steigt nur die linke Zwerchfellhälfte hinauf.

Wenn man die Resultate dieser Versuchsreihe zusammenfasst, so kann man folgendes sagen: Wenn man dem Tier die Nn. splanchnici durchtrennt, oder das Ganglion coeliacum wegreisst, so verliert die betreffende Zwerchfellhälfte seinen Tonus, so dass man sie sehr leicht durch den Druck auf den Bauch weit in die Thoraxhöhle hinaufdrängen kann, im Gegensatz zu dem Zustand vor der Operation. Der Zwerchfellstand war nach der Operation variabel (manchmal ziemlich hoch), entsprechend dem verschieden hohen Druck, welcher in der Bauch- bzw. Thoraxhöhle herrschte. Wir können heute leider nicht sagen, was die Folge sein wird, wenn dieser Ausfall des Zwerchfelltonus noch längere Zeit andauert.

Schlussbetrachtung der Ergebnisse.

Auf Grund der vorliegenden Versuche kann man wohl behaupten, dass der Tonus des Zwerchfells von den Fasern innerviert ist, die gesondert vom N. phrenicus im Rückenmark weiter abwärts verlaufen und auf dem Wege der Nn. splanchnici und des Ganglion coeliacum zum Zwerchfell gehen.

Was die Verbindung zwischen dem Ganglion coeliacum und dem Zwerchfell betrifft, so haben wir diese nicht weiter untersucht. Hier möchten wir auf die Beschreibung Eppingers in seiner Monographie hinweisen:

„Ausserdem gelangen an das Zwerchfell auch marklose Nerven, die in dem Plexus solaris ihren Anfang nehmen und an beiden Seiten des Foramen oesophageum vorbei gegen die Pars lumbalis ziehen. Meist halten sie sich in ihrem Verlaufe an die Blutgefässe; trotzdem anastomosieren sie an vielen Stellen mit den Endausbreitungen der Nn. phrenici. Schliesslich erhält das Zwerchfell noch marklose Nervenfasern entlang den Aufhängebändern der Leber. Von einzelnen Autoren (Pansini) wurden in den seitlichen Teilen des Diaphragmas auch einzelne Ganglienhaufen beschrieben, die sich in das vielfach verschlungene Geflecht mengen, welches der N. phrenicus im Bereich des Diaphragmas bildet. Histologisch sind die Endausbreitungen der einzelnen Nerven von Dogiel genau studiert worden. Die Nervenverhältnisse in den Serosen ähneln denen an anderen Stellen des Bauchfells. Im Stratum serosum und auch im Stratum subserosum bilden sowohl markhaltige als auch marklose Nervenfasern Netze, die sich vorwiegend an die Blutgefässe halten. Bisweilen findet man in den Zweigen des Geflechts kleine Gruppen sympathischer Zellen, sowie auch einzelne Nervenzellen selbst eingelagert. Die markhaltigen Nerven sind sensibler Natur und endigen in der Serosa und Subserosa in eingekapselten Endverzweigungen. Die in der Serosa gehören zu dem Typus kleiner Vater-Pacinischer Körperchen und werden von einem engen Capillarnetz umsponnen; die in der Subserosa stellen dichte Endnetze dar, die aus sich auflösenden Achsencylindern markhaltiger Nervenfasern hervorgehen. Auch im sehnigen Teile des Zwerchfells sind sensible Nervenfasern. Die Endapparate sind stets in bestimmten Abständen von einander und fast in einer Linie angeordnet. Die zu den Muskelspindeln gelangenden markhaltigen Nervenfasern teilen sich sowohl



innerhalb, als auch ausserhalb der Spindeln in mehrere Zweige; infolgedessen kann ein und dieselbe Faser mehrere Endapparate von verschiedenartiger Form zeigen. Ausserdem sind im musculösen Teile des Zwerchfells auch sensible Fasern. Pericapilläre sympathische Nervennetze sind hier mit einer Deutlichkeit zu sehen, wie in keinem anderen Organ."

Wir konnten leider nicht feststellen, auf welcher Bahn die tonusgebenden Fasern vom Ganglion coeliacum zum Zwerchfell hinziehen, aber es ist bekannt, wie oben citiert, dass die Fasern aus dem Ganglion coeliacum nach dem Zwerchfell reichlich hinziehen. So ist es sehr wahrscheinlich, dass der centrale Tonus durch den Plexus phrenicus und das Ganglion phrenicum nach dem Zwerchfell übertragen wird. Man kann möglicherweise hier einwenden, dass die Aenderung des Zwerchfelltonus nicht direct durch die tonusgebenden Fasern, sondern indirect durch die Aenderung des Contractionszustandes der Gefässe, die reichlich das Zwerchfell versorgen, verursacht sein kann, weil der Tonus der Gefässwand vom Sympathicus unterhalten wird. Aber der Grad der Tonusänderung des Zwerchfells ist viel deutlicher, als dass sie durch die Aenderung des Gefässtonus allein bedingt sein könnte. Auch die Tatsache spricht dagegen, dass die Cocainbepinselung, die bekannterweise die Gefässcontraction hervorruft, den durch Adrenalinapplication gesteigerten Tonus des Zwerchfells wieder herabgesetzt hat.

Weil diese Fasern, die dem Zwerchfell seinen Tonus übermitteln, durch Nikotin gelähmt und durch Adrenalin erregt werden, und die anderen Fasern, die in den Nn. splanchnici enthalten sind, alle zum sympathischen System gehören, so müssen wir schliessen, dass die Fasern, die den Tonus des Zwerchfells beherrschen, auch zum sympathischen System gehören. Diese Fasern verlassen das Rückenmark im unteren Abschnitt des Brustmarkes, passieren das Ganglion des thoracalen Grenzstranges, ohne sich in ihm zu verzweigen, und endigen erst im Ganglion coeliacum (eventuell im Ganglion phrenicum), weil die Nikotinlösung, die auf das Ganglion coeliacum gepinselt wurde, auch in der Gegend des Ganglion phrenicum diffundieren und das letztere afficieren könnte, und weil durch Nikotinapplikation auf das letztere die präganglionäre Endigung dieser Fasern gelähmt wird. Von den Nervenzellen im Ganglion coeliacum gehen die postganglionären Fasern aus, deren Endigung durch Adrenalin erregt wird.

Dass eine 1 proc. Cocainlösung hier die durch Adrenalin erregte Endigung der postganglionären Fasern gelähmt hat, ist sehr auffallend, in Anbetracht der Fröhlich und Loewischen Angabe, dass Cocain die Anspruchsfähigkeit des gesamten motorischen Sympathicusapparats für Adrenalin ausserordentlich steigert. Natürlich ist es möglich, dass sich die tonusgebenden Fasern gegen Gifte, z. B. gegen Cocain, anders verhalten könne als die sympathicomotorischen Fasern.

Wir haben bei unseren Versuchen sehr häufig beobachtet, dass die Wegreissung des Ganglion coeliacum oder die Durchtrennung der Nn. splanchnici nicht nur hochgradige Tonusherabsetzung der betreffenden Zwerfellhälfte, sondern auch gewisse Tonusherabsetzung der anderen Zwerchfellhälfte verursachte.

Zur Erklärung dieser Tatsache kann man wohl zwei Möglichkeiten anführen:

1. Die Fasern, die von einem Ganglion coeliacum stammen, versorgen auch bis zu einem gewissen Grade die andere Zwerchfellhälfte, so dass die Wegreissung eines Ganglion coeliacum die Tonusherabsetzung der anderen Zwerchfellhälfte zur Folge hat.
2. Wenn eine Zwerchfellhälfte dehnbar wird durch Tonusherabsetzung, so ist es selbstverständlich, dass die andere Hälfte auch leichter hinaufschiebbar wird, weil das Zwerchfell eine musculöse Membran ist, die in der Mittellinie keine feste Fixation hat.

Bechterew gab in seinem Handbuch „Die Function der Nervencentra" über den Einfluss der Nn. splanchnici auf die Atmung folgendes an: „Ausser Reizung sensibler Nerven hat auch solche der Eingeweidenerven, so des Splanchnicus, hochgradigen Einfluss auf die Atembewegungen. Reizung des centralen Endes des Splanchnicus bedingt sofortigen Atmungsstillstand in der Exspiration, wobei an der Exspiration auch die Bauchmuskeln mitwirken, während das Zwerchfell erschlafft (Graham). . . . . Diese Beobachtung steht in vollem Einklange mit der Tatsache, dass mechanische Reizung der Därme in ähnlicher Weise, wie Hautreize (Kitzeln), starke Exspirationsbewegungen und selbst Lachen hervorrufen kann."

Bechterew hat so deutlich ausgesprochen, dass die Nervi splanchnici grossen Einfluss auf die Atmung haben, aber er hat bloss centripetalen Einfluss der Därme angenommen und den centrifugalen Einfluss auf das Zwerchfell gar nicht berührt.

Cavalié gab an, dass das Diaphragma thoraco-abdominalis der Vögel, die zweierlei Zwerchfelle, d. h. Diaphragma-pulmonalis und Diaphragma thoraco-abdominalis, besitzen, von den Nn. splanchnici versorgt ist. Er hat sonst auch an Säugetieren eine gewisse Innervation des Zwerchfells von dem sympathischen System beobachtet, aber über die tonische Function des letzteren nichts gesagt.

Neuerdings wurden zweierlei Endigungen der Nerven auf den quergestreiften Muskeln beschrieben. Boeke hat den einen davon das accessorische Endplättchen genannt; er hat festgestellt, dass diese zweierlei Endigungen nicht miteinander anastomosieren, sondern die accessorischen Endplättchen und die zugehörigen Fasern sich isoliert bis zu den sympathischen Nervenfasern verfolgen liessen. Man hat dieser Endigung die Rolle einer centrifugalen Leitung, insbesondere die der tonischen Innervation, zugeschrieben.

Boer hat beim Frosch die Rami communicantes durchschnitten und dadurch den Verlust des Muskeltonus an den entsprechenden Extremitäten beobachtet. Er schloss daraus, dass das thoracale autonome System nicht nur Organe des vegetativen, sondern auch des animalischen Lebens innerviere.

Anderseits hat Aoyagi diese accessorischen Endplättchen auch im Zwerchfell des Menschen vorgefunden, obwohl er da über die Deutung desselben nichts gesagt hat.



Im Einklang mit diesen anatomischen Untersuchungen steht unsere Beobachtung, dass das Zwerchfell von dem sympathischen System tonisch innerviert ist. Mit anderen Worten haben unsere Versuche die Bestätigung gebracht, dass auch bei höheren Säugetieren die quergestreiften Muskeln unter der tonischen Innervation des sympathischen Systems stehen. Man muss hier doch berücksichtigen, dass der N. phrenicus auch die sympathischen Fasern enthält, denen man auch möglicherweise gewisse Bedeutung für den Zwerchfelltonus zuschreiben könnte. Doch ist nach unserer Untersuchung festgestellt, dass sowohl diese Fasern als auch die nach den anatomischen Untersuchungen schon bekannten sympathischen Fasern, die von den Nn. splanchnici oberhalb des Zwerchfells nach dem letzteren hinziehen, keine bemerkbare Rolle beim Zwerchfelltonus spielen. Was den Verlauf der dem Zwerchfell tonusgebenden Fasern im Rückenmark betrifft, möchten wir hier die Angabe von Stricker und A. Biedl über die Centra der Splanchnici anführen.

Stricker hat experimentell festgestellt, dass sich das Centrum der Splanchnici in der Höhe des ersten Brustwirbels localisiert, und die Bahn, welche den Seitendruck reguliert, in den Seitensträngen des Halsmarks verläuft. Er ist der Meinung, dass das von der Ludwigschen Schule in der Oblongata angenommene Centrum unsicher ist und dass dieses ebenso gut über der Oblongata liegen könnte und die Fasern in den Pyramiden nach abwärts ziehen, um in der Höhe des Halsmarkes als lange Bahn die Seitenstränge zu gewinnen.

A. Biedl hat sich vorgenommen, für die durch Stricker auf experimentellem Wege gefundene Localisation der Centren der Nn. splanchnici im obersten Brustmark die anatomische Grundlage zu geben. Er untersuchte die Veränderung der Ganglienzellen im Rückenmark 14 bis 18 Tage nach Durchschneidung der Nn. splanchnici. Im Rückenmark zeigte sich in allen Fällen seiner Versuche stets an der gleichen Stelle Degeneration, nämlich in den Ganglienzellen der Seitenhörner des unteren Halsmarks und in den Vorderhörnern des oberen Brustmarks aufwärts bis oberhalb des VI. Cervicalnerven, nach abwärts bis unterhalb der V. Dorsalnerven reichend.

Wo in der Tat die Centren der dem Zwerchfell tonusgebenden Fasern im Rückenmark localisiert sind, können wir leider nicht angeben. Doch ist es höchst wahrscheinlich, dass diese Centren der Fasern für das Zwerchfell im Rückenmark in einigem Zusammenhang mit den Atmungscentren in der Medulla oblongata stehen.

Ueber den Zwerchfellstand nach der Phrenikotomie haben wir an über 60 Kaninchen unter Röntgenbeleuchtung genaue Beobachtungen gemacht, dabei haben wir auch Röntgenogramme aufgenommen mit möglichst langer Exposition, damit man auf der Platte auch die Exspirationsstellung des Zwerchfells, die natürlich durch die respiratorische Bewegung unscharf markiert ist, fixieren kann. Wenn man die Exspirationstellung des Zwerchfells mit dicken Nadeln unter Röntgenbeleuchtung markiert und den Phrenicus nachher aussreisst, so steht die betreffende Zwerchfellhälfte knapp an der markierten Stelle still. Auf Radiogrammen vor und nach der Phrenicotomie sieht man die oberste Grenze des Zwerchfellschattens

unverändert, obwohl dieselbe vor der Operation unscharf angedeutet ist, weil das Zwerchfell nur bei dem Maximum der Exspiration diese oberste Grenze erreicht hat und nur für ein kurzes Zeitmoment Schatten gab.

Stürtz und Schepelmann haben hervorgehoben, dass die Zwerchfellhälfte der betreffenden Seite höher steht als die andere; aber es ist uns nicht klar, ob sie absoluten Hochstand anerkennen wollten oder nur von dem relativen Hochstand gesprochen haben. Jedenfalls konnten wir feststellen, dass die phrenicotomierte Zwerchfellhälfte nicht höher steht als die Exspirationsstellung bei normaler Atmung, also der relative Hochstand der phrenicotomierten Zwerchfellhälfte nur dadurch verursacht ist, dass das inspiratorische Heruntergehen des Zwerchfells durch Phrenicotomie aufgehört hat. Was die motorische Innervation des Zwerchfells betrifft, ist es bekannt, dass der N. phrenicus hier eine hauptsächliche Rolle spielt; nur ist es umstritten, ob die Nn. intercostales das Zwerchfell motorisch innervieren.

Bauer, Meckel, Valentin, Luschka und Cavalié haben feine Aeste der 6 bis 7 unteren Intercostalnerven, die in die Zwerchfellansätze endigen, präpariert. Am eingehendsten hat Cavalié diese Verhältnisse an den verschiedensten Tierklassen und am Menschen anatomisch und physiologisch studiert. Er hob besonders Folgendes hervor: Bei niederen Wirbeltieren und Vögeln, die keinen Phrenicus haben, spielen die Intercostalnerven eine wichtige Rolle für die Bewegung des Zwerchfells. Bei den Vögeln beteiligt sich der Sympathicus an der Innervation des Zwerchfells. Auch bei den Säugetieren und beim Menschen innervieren intercostale und sympathische Nerven das Zwerchfell, aber hier tritt der N. phrenicus in den Vordergrund. Beim Menschen sind die Intercostalnerven nur auf den Randpartien des Zwerchfells und bilden keine Anastomose mit dem Phrenicus. Beim Hunde anastomosieren die Intercostalnerven mit dem Phrenicus unter Netzbildung von marklosen Fasern, diese Netzbildung ist um 1 bis $^1/_2$ cm entfernt von dem costalen Ursprung des Zwerchfells. Beim Kaninchen beobachtet man ebenso typische Anastomosierung der beiden Nerven.

Nach den physiologischen Untersuchungen von Cavalié enthalten die Diaphragmaäste der Intercostalnerven motorische Fasern bei Hund, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten. Er hat die Intercostalnerven faradisch gereizt, nachdem er vorher die betreffenden Intercostalmuskeln entlang dem oberen Rande der Rippen durchgetrennt hatte, und konnte partielle Contraction in den Randpartien des Zwerchfells beobachten. Er hat auch den Versuch angestellt, um festzustellen, ob die Nn. intercostales die Function des N. phrenicus ersetzen können, wenn der letztere durchschnitten ist. So konnte Cavalié feststellen: Wenn man beim Hunde, der die Atmung von costoabdominalem Typus hat, durch ein- oder zweizeitige Operation beide Phrenici durchtrennt, so verschwindet die Zwerchfellatmung ganz plötzlich, und es tritt eine Aenderung der Atmung ein; dabei bemerkt man kaum eine respiratorische Bewegung des Zwerchfells durch Intercostalnerven, aber nach einem Monat ändert sich die Atmung wieder, so dass das Tier ohne Beschwerden atmen kann, allerdings dauernd einen innervierten Atemtypus mit Einsinken des Bauches bei der Inspiration

hat. Er hat diese Aenderung der Respiration folgenderweise erklärt: „Peut-être, par la suite, les nerfs intercostaux suppléant les phréniques dans une certaine mesure, rendraient ils au diaphragme une certaine tonicité que lui permettrait de mieux résister aux variations de pression que se produisent dans le thorax et l'abdomen à chaque mouvement respiratoire."

Im Jahre 1901 hat Eisler behauptet, dass die bis dahin sehr häufig erwähnten Diaphragmaäste der Intercostalnerven nicht zu den motorischen, sondern zu den sensiblen Nervenfasern gehören. Wolff von Gössnitz hat am Zwerchfell der verschiedenen Säugetiere anatomische Untersuchungen angestellt und behauptet, dass er motorische Aeste der Intercostalnerven im Zwerchfell nicht finden, sondern nur eine sensible Faser, die zur Pleura sich hinzieht, nachweisen konnte.

Im Jahre 1906 hat Ramström genaue Forschungen über Zwerchfellnerven an der Maus ausgeführt und hervorgehoben, dass der N. phrenicus (wenigstens bei der Maus) sich wirklich durch den ganzen costalen Teil des Diaphragmas verbreitet, und zwar ebenfalls in sein am meisten dorsal gelegenes Ende, und dass er so reichlich Nervenzweige abgibt, dass diese für ausreichend zur Versorgung auch der Ursprungszacken der letzten Rippen gehalten werden müssen. Er hat weiter beim Menschen geforscht und behauptet, dass die Diaphragmaäste der Intercostalnerven winzig klein sind und nicht in die Muskeln der Zwerchfells, sondern nach den serösen Häuten, die die beiden Flächen des Zwerchfells bedecken, hinziehen und von sensiblem Charakter sind. Wir haben keine genaue anatomische Untersuchung angestellt, so können wir nicht entscheiden, welche Behauptung zu Recht besteht. Wir haben aber bei Kaninchen und Hunden versucht, die Intercostalnerven nach Cavalié faradisch zu reizen, nachdem wir die betreffenden Intercostalmuskeln durchschnitten haben. Dabei konnten wir niemals partielle Contraction des Zwerchfells constatieren, während wir bei dieser Reizung die Contraction der durchschnittenen Intercostalmuskeln beobachteten und das Zwerchfell selbst bei directer faradischer Reizung prompt reagierte.

Wenn man die Innervation des Zwerchfells kurz zusammenfasst, so kann man das folgenderweise ausdrücken:

Der Phrenicus ist ein Repräsentant des motorischen Nerven für das Zwerchfell, dagegen hat er entweder gar keine oder nur unbedeutende Function für den Zwerchfelltonus. Was den Zwerchfelltonus anbetrifft, so spielen hier die sympathischen Fasern, die von den Nn. splanchnici herrühren, eine hauptsächliche Rolle, während sie mit der Bewegung nichts zu tun haben.

Die Nn. intercostales haben keine nachweisbare Function, weder für die Bewegung noch für den Tonus des Zwerchfells.

Das Zwerchfell hat physiologisch die Function, den negativen Druck in der Thoraxhöhle zu bekämpfen. Und zwar setzt der N. phrenicus das Zwerchfell in Bewegung, um den negativen Druck in der Thoraxhöhle activ zu bekämpfen, während die Nn. splanchnici den Tonus des Zwerchfells steigern, um damit dem negativen Druck in der Thoraxhöhle passiv zu widerstehen.



Klinische Betrachtung.

Vorliegende experimentelle Untersuchungen haben uns gezeigt, dass die Bewegung und der Tonus des Zwerchfells von ganz gesonderten Bahnen versorgt werden. Wir möchten in diesem Abschnitt sehen, ob dieses Verhältnis auch beim Menschen zu beobachten ist. In folgendem wollen wir einige klinische Mitteilungen erwähnen und weiter einen von uns in unserer Klinik beobachteten Fall beschreiben.

C. Gerhardt hat im Jahre 1898 einen Fall von Zwerchfellparese beschrieben. Weil diese Mitteilung häufig von anderen Autoren citiert wurde und einen gewissen Zusammenhang mit unseren folgenden Beschreibungen hat, so wollen wir zuerst diesen Fall anführen. Es handelt sich bei dieser Mitteilung um einen Fall von Tabes mit Zwerchfellähmung.

Gerhardt hat in der Krankengeschichte des Patienten folgendes erwähnt: „Die Kranke ist sehr blass und mager, wiegt bei mittlerer Grösse nur 39,5 kg. Schwellung der Leistendrüsen und einiger Nackendrüsen, Leukoderma am Halse, reflectorische Pupillenstarre, enge Pupillen, Mangel der Sehnenreflexe, schlaffe Musculatur, mässige Anästhesie, völlige Analgesie der grösseren unteren Körperhälfte, vorn bis zur zweiten, hinten bis zur siebenten Rippe, hochgradige Ataxie der unteren und auch der oberen Gliedmassen".

Er hat zum Schluss ausgedrückt, dass sich aus dem Mitgeteilten eine Anzahl von Zeichen der Zwerchfelllähmung feststellen lassen:

„1. Während das Zwerchfell sonst ein sehr starker Muskel ist, der schwere Lasten tragen und heben kann, lässt sich hier durch leichten Druck der Hand jede Vorwölbung des Unterleibes durch das Zwerchfell verhindern.
2. Bei tiefem Atmen tritt der untere Lungenrand nach oben statt nach unten.
3. In aufrechter Stellung steht der untere Lungenrand tiefer als im Liegen.
4. Durch Druck der Hand auf den Unterleib lässt sich der untere Lungenrand beträchtlich (hier um den Raum einer Rippe und eines Zwischenrippenraumes) nach oben schieben.

Genaue Percussion des unteren Lungen- und Leberrandes in verschiedenen Stellungen des Körpers, beim Ein- und Ausatmen, bei Druck auf den Unterleib muss demnach als wichtig für die Erkennung dieser Lähmung betrachtet werden."

Ueber die Entstehungsweise hat er folgendes angenommen: „Was die Entstehung betrifft, so dürfte die gleiche Lähmung und Atrophie, welche von den Glottiserweiterern, dem Kopfnicker, Cucullaris, im leichten Grade an der Zunge und auffällig an der ganzen Musculatur des Halses beobachtet wird, in Vergleich zu bringen sein mit dem Zustand des Zwerchfells. Was so oft bei Tabeskranken am Accessorius, Vagus und deren Kerne als Atrophie, graue Degeneration beobachtet wird, dürfte hier nach abwärts an den motorischen Rückenmarksnerven bis zum Phrenicus herunter Platz gegriffen haben."



Bei dem Fall von C. **Gerhardt** scheint die Bewegung sowie der Tonus des Zwerchfells beeinträchtigt zu sein. Die Zeichen der Zwerchfelllähmung, die **Gerhardt** erwähnt hatte, gehören nach unserer Meinung zumeist zu den Symptomen der Zwerchfellatonie; besonders das Zeichen, das in der 4. Kategorie erwähnt ist, deutet auf Grund unserer Tierversuche auf die Tonusherabsetzung des Zwerchfells hin. Ob solche Zeichen immer bei den Fällen mit Phrenicuslähmung, wie **Gerhardt** meinte, vorkommen, wollen wir nun nach der Literatur untersuchen. Man muss hier eindeutige Fälle, bei denen alle Symptome ausschliesslich auf die Phrenicuslähmung zurückzuführen sind, heraussuchen, um die Frage klar zu machen. Wir konnten in der neueren Literatur 5 Fälle von Zwerchfelllähmung finden, die infolge der Verletzung des N. phrenicus entstanden waren.

Fall von **Naunyn**. Der Autor hat im Unterelsässischen Aerzteverein in Strassburg (im Jahre 1901) einen Fall von **Erb**scher Plexuslähmung mit gleichzeitiger Sympathicuslähmung vorgestellt. Der 39jährige Mann fiel in der Trunkenheit auf einen Steinhaufen und blieb so zwei Stunden in der Kälte liegen; wahrscheinlich lag er auf der linken Schulter mit vorgestrecktem Arm, und bekam erwähnte Lähmung. **Naunyn** gab über die Zwerchfelllähmung, die bei diesem Kranken beobachtet wurde, folgendes an: „Bei der Röntgenuntersuchung findet sich vollständiger Stillstand der linken Zwerchfellhälfte, während die rechte Zwerchfellhälfte normale Excursion zeigt. Kein pleuritisches Exsudat, kein Pneumothorax“.

In dieser Mitteilung hat der Autor bloss auf den Stillstand der linken Zwerchfellhälfte aufmerksam gemacht, aber über den Hochstand der betreffenden Zwerchfellhälfte hat er nichts erwähnt; wahrscheinlich mag der letztere nicht auffallend gewesen sein.

Fall von **Frischauer**. Eine 46jährige Wäscherin bekam eine **Erb**sche Lähmung mit rechtsseitiger Zwerchfelllähmung durch Trauma am Nacken. Was die Symptome der Zwerchfelllähmung betrifft, so schrieb er folgendes: „**Bei ruhigem Atmen ist der Rand des Zwerchfells an der sechsten Rippe in der Papillarlinie respiratorisch minimal verschieblich.** Bei tiefer Atmung ist die respiratorische Verschieblichkeit gleich Null. Das sogenannte **Litten**sche Zwerchfellphänomen ist beiderseits nicht erkennbar. Die Atmungsgeräusche werden rechts, besonders an der Lungenbasis, nur leise gehört. Verschiedenheiten hinsichtlich des Pectoralfremitus sind nicht vorhanden, ebensowenig die sogenannten „Randgeräusche“. Der Druck auf den N. phrenicus unmittelbar nach aussen vom Sternocleidomastoideus ist sehr schmerzhaft.“

Nach dieser Mitteilung war der Zwerchfellstand der gelähmten Seite ganz normal an der sechsten Rippe in der Papillarlinie zu finden, während die Bewegung des Zwerchfells hochgradig beeinträchtigt war.

Derselbe Fall wurde von **Holzknecht** und **Hofbauer** beschrieben. Die Autoren sagten betreffs des Zwerchfellstandes folgendes: „Bei der ersten Untersuchung dunkleres rechtes Lungenfeld, hochgestellte rechte Zwerchfellhälfte, welche bei tiefer Atmung inspiratorische Hebung zeigt. Das rechte Lungenfeld deutlich dunkler und in der Längsausdehnung deutlich kleiner als das linke. Das rechte Zwerchfell übermässig hoch-



gestellt (da es auch normal höher steht als das linke, können Zahlen nicht angegeben werden), zeigt bei ruhiger Respiration 2 mm Excursion gegen 2 cm der linken Zwerchfellhälfte, bei forcierter etwas mehr, gegen 3 cm der gesunden Seite. Dabei im Stehen inspiratorische Dislocation des Mediastinums nach links um etwa $^1/_2$ cm."

Die Autoren haben hervorgehoben, dass das rechte Zwerchfell übermässig hoch steht, aber sie wollten absichtlich vermeiden, diesen Hochstand mit Zahlen anzugeben, während sie alle anderen Kleinigkeiten so scharf durch Zahlen bestimmten. Wir können daraus vermuten, dass dieser Hochstand wahrscheinlich so unbedeutend war, dass man den normalen Hochstand des rechten Zwerchfells hier berücksichtigen musste. Ja, Frischauers Mitteilung hat uns gezeigt, dass das rechte Zwerchfell in normaler Lage stillstand.

Fall von Moritz. Mitbeteiligung des Phrenicus bei Duchenne-Erbscher Lähmung. Ein 16 jähriger Hausbursche bekam infolge Pferdebisses, welcher so erfolgte, dass das Pferd den Hals des Patienten von hinten her mit den Zähnen fasste, Duchenne-Erbsche Lähmung.

Der Autor beschrieb als Resultate der Röntgendurchleuchtung des Thorax folgendes: „Die linke Zwerchfellhälfte steht dauernd höher als die rechte. Bei Exspirationsstellung ist der Unterschied nur gering, aber doch deutlich nachweisbar. Erheblicher wird er bei der Inspiration usw." Bei diesem Fall war der Unterschied des Exspirationsstandes der beiden Zwerchfellhälften nur gering.

Moritz hat weiter über die Symptome der halbseitigen Zwerchlähmung geschrieben und betreffs der Angabe von Gerhardt folgendes erwähnt: „Gerhardt hat angegeben, dass bei Zwerchfelllähmung der untere Lungenrand in aufrechter Stellung tiefer steht als im Liegen. Diese Angabe bezieht sich auch auf die doppelseitige Lähmung, um welche es sich bei dem Fall von Gerhardt handelt. Die Bestimmung der Lungengrenze wurde, wie Gerhardt ausdrücklich angibt, rechtsseits vorgenommen. Bei unserem Patienten ist zwar ein gewisser Unterschied gleichfalls vorhanden, doch ist er auch auf der gesunden Seite nachweisbar und nicht grösser, als er auch bei Gesunden vorkommt. Er beträgt höchstens einige Millimeter. Da sich eine ausführliche Beschreibung einer linksseitigen Zwerchfelllähmung in der Literatur nirgends findet, so ist auch über einen Unterschied im Stande der Lungengrenze bei aufrechter Haltung und im Liegen hinsichtlich der linksseitigen Zwerchfelllähmung nichts bekannt. Es ist erklärlich, dass doppelseitige und rechtsseitige Lähmung einerseits und linksseitige andererseits in dieser Beziehung sich verschieden verhalten. Der hauptsächlichste der Factoren, der einen tieferen Stand des gelähmten Zwerchfells in aufrechter Haltung bedingt, der Zug der Leber, kann ja diese Wirkung nur ausüben, wenn auch die rechte Seite paretisch ist. Auf die linke Zwerchfellhälfte wirkt ein entsprechender Zug nicht ein. Die Belastung durch das Herz ist viel geringer, abgesehen davon, dass das Herz zum Teil auch der rechten Zwerchfellhälfte aufliegt. Die Lungen wirken nicht im Sinne einer Belastung, sondern ziehen im Gegenteil infolge ihrer Elasticität das Zwerchfell sowohl im Stehen wie im Liegen kopfwärts. Es ist deshalb verständlich, dass bei linksseitiger



Lähmung der Stand der Lungengrenze durch veränderte Körperhaltung weniger oder gar nicht beeinflusst wird. Wie unser Fall lehrt, hat man also das von Gerhardt für doppelseitige Zwerchfelllähmung angegebene und wahrscheinlich auch bei rechtsseitiger Lähmung vorhandene Symptom bei linksseitiger Lähmung nicht zu erwarten."

Der Autor konnte an seinem Fall das Tiefertreten des Zwerchfells im Stehen gegenüber dem Liegen nicht feststellen; darauf werden wir später zurückkommen.

Fall von Joh. Lewinski. Einseitige Zwerchfellparese bei totaler Plexuslähmung mit Sympathicusbeteiligung. Es handelt sich hier um einen Jungen von 15 Jahren, der am linken Arm von dem Treibriemen einer Maschine erfasst wurde. Ueber die linksseitige Zwerchfelllähmung hat der Autor folgendes mitgeteilt: „Ergebnisreich für die Inspection ist aber die Beachtung des Littenschen Zwerchfellphänomens, das auf der Seite der Affection vielleicht ab und zu angedeutet ist, auf der gesunden Seite hingegen sich sehr stark ausprägt. Die hieraus zu erschliessende Differenz im Spiele beider Zwerchfellflügel wird vor dem Röntgenschirm bestätigt: während die rechte Kuppel ausgiebig auf- und niedersteigt, beschreibt die linke gleichsinnige Excursion von weit geringerer Höhe. Dieser Unterschied findet auch percussorisch im Verhalten der unteren Lungengrenzen seinen Ausdruck Bei flacher Atmung stehen die unteren Lungengrenzen auf der Seite der Affection etwa um $1^1/_2$ cm höher als auf der gesunden.

Gerhardt, der die Bedeutung der Lungenpercussion für die Diagnose der Zwerchfelllähmung ganz besonders gewürdigt hat, stellte weiterhin als charakteristische Merkmale fest, dass 1. in aufrechter Stellung der untere Lungenrand tiefer steht als im Liegen, 2. durch Druck der Hand auf den Unterleib sich der untere Lungenrand beträchtlich nach oben schieben lässt.

Diese an einem Fall von doppelseitiger Zwerchfellparese erhobenen Befunde können, wie schon Moritz hervorgehoben hat, für die einseitige Zwerchfelllähmung keine allgemeine Gültigkeit beanspruchen, und auch an dem vorliegenden Falle konnte ich sie nicht bestätigen. Es gelang aber, die einseitige Parese durch eine Modification des Gerhardtschen Handgriffes in die Erscheinung treten zu lassen, indem ich nicht die Mittelstellung, sondern die forcierte Inspirationsstellung des Muskels zum Ausgangspunkt nahm. Lässt man maximal inspirieren, während gleichzeitig ein gewisser erheblicher Druck mit der Hand auf das Abdomen ausgeübt wird, so erreicht die untere Lungengrenze der gesunden Seite die vorher bei ungehinderter Atmung notierte Marke genau, während die Abwärtsbewegung auf der afficierten Seite erheblich oberhalb dieser Grenze Halt macht. Noch einfacher und ohne hilfreiche Hand eines Dritten lässt sich der Versuch in der Weise ausführen, dass man nach forcierter Inspiration den Atem anhalten und pressen lässt. Auf der gesunden Seite bleibt bei dem Pressact die untere Lungengrenze unverrückt stehen, während sie auf der anderen momentan in die Exspirationsstellung hinaufrückt, um beim Nachlassen der Bauchpresse wieder herabzutreten."



Der Autor hat hervorgehoben, dass die linke untere Lungengrenze auf der afficierten Seite etwa $1^1/_2$ cm höher als auf der gesunden steht. Aber der Angabe nach wurde die Grenze nicht bei Exspiration, sondern bei ruhiger Atmung percussorisch bestimmt, also man kann daraus nicht sofort auf das Höhertreten des Exspirationsstandes der betreffenden Zwerchfellhälfte schliessen.

Fall von Sauerbruch. In letzter Zeit hat Krause in seiner Mitteilung: „Beitrag zur Kenntnis der Eventratio diaphragmatica“ (Zeitschr. für Nervenheilkunde, 1913, Bd. 47 u. 48) hervorgehoben: „Ursache der Eventratio diaphragmatica ist wohl für die meisten Fälle in einer congenitalen Anlage zu suchen. Ueber die Rolle, welche der N. phrenicus dabei spielt, werden wir in den nächsten Monaten sicher unterrichtet werden, da ja Sauerbruch (Zürich) zur Besserung der Lungentuberculose in der Absicht, die Lunge ruhig zu stellen, Durchschneidung des N. phrenicus vorgenommen hat; die bisher publicierten Bilder haben allerdings keinen sehr ausgeprägten Hochstand des Zwerchfells gezeigt; es ist aber sehr wahrscheinlich, dass er mit dem längeren Bestehen ausgeprägter wird. Auch experimentell wird sich diese Frage klären lassen.“

Wir sehen in dem Röntgenogramm von Sauerbruch, dass das Zwerchfell auf der phrenicotomierten Seite nicht höher steht, wie auch Krause hervorgehoben hat. Es scheint uns, dass bei den obenerwähnten 5 Fällen der Zwerchfellhochstand nicht hochgradig war, trotzdem einige Autoren ihrer Erwartung nach den Hochstand der gelähmten Zwerchfellhälfte betonten. Bei dem Falle von Gerhardt war der Zwerchfelltonus herabgesetzt, darum konnte er beobachten, dass in aufrechter Stellung der untere Lungenrand tiefer steht als im Liegen und dass durch Druck der Hand auf den Unterleib sich der untere Lungenrand beträchtlich nach oben schieben lässt. Aber bei der einfachen Phrenicuslähmung ist der Zwerchfelltonus nicht beeinträchtigt, daher konnten Moritz und Lewinski die erwähnten Symptome der Tonusherabsetzung des Zwerchfells bei ihren Fällen nicht constatieren. Lewinski konnte das weitere Höhertreten des in Exspirationsstellung stehen gebliebenen Zwerchfells im Gegensatz zum Gerhardtschen Falle nicht feststellen, weil das Zwerchfell hier genügenden Tonus besitzt. Aber, wie citiert, konnte er einseitige Zwerchfellparese durch seine Modification des Gerhardtschen Handgriffs in Erscheinung treten lassen, weil hier nicht der Tonus, sondern die Bewegung des Zwerchfells geprüft wurde und die letztere in seinem Falle gerade geschädigt war. Dase das paretische Zwerchfell beim Pressact nach forcierter Inspiration momentan in die Exspirationsstellung hinaufrückt, bestätigt nur die Parese der betreffenden Zwerchfellhälfte, nicht aber die Tonusherabsetzung derselben. Nun ist es klar, dass die von Gerhardt hervorgehobenen Symptome erst bei der die Tonusherabsetzung begleitenden Zwerchfellähmung beobachtet werden. Wir wollen hier unseren Fall anführen, bei dem der Zwerchfelltonus allein geschädigt war, ohne die Bewegung des Zwerchfells zu beeinträchtigen.

Eigener Fall. T. Y., 15jähriges Mädchen. Am 3. November 1913 bekam sie ganz plötzlich schlaffe Lähmung der beiden Unterextremitäten und Blasenmastdarmstörung. 7 Tage vor dem Ausbruch klagte das



Mädchen über heftige Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und Schwindel, aber sie hatte weder Fieber, noch zeigte sich Aenderung des Sensoriums. Zwei Wochen nach dem Beginn der Krankheit bekam das Mädchen an der Steissbeingegend und an beiden Fersen Decubitus.

Status praesens: Mädchen von mittelgrosser Statur, mässig gut gebaut, blass, abgemagert. Totale Anästhesie des Unterleibes, obere Grenze derselben vorn bis zur VII. Rippe, hinten bis zum Dornfortsatz des XII. Brustwirbels, Musculatur der Unterextremitäten sowie die Bauchmuskeln ganz schlaff gelähmt; Knie- und Achillessehnenreflex fehlt, Babinskisches Phänomen negativ, Blasen und Mastdarmstörung.

Lunge: An der Brust hört man hier und da trockene sowie feuchte Rasselgeräusche, rechte untere Lungengrenze auf der Mamillarlinie an der V. Rippe (beim Sitzen), an der IV. Rippe (beim Liegen).

Herz: Spitzenstoss im V. Intercostalraum beim Sitzen, im IV. Intercostalraum beim Liegen. Herzdämpfung normal gross, kein Geräusch, zweiter Pulmonalton accentuiert.

Zwerchfell: Bei Röntgenbeleuchtung bemerkt man, dass die Zwerchfellbewegung ganz normal ist; bei ruhiger Atmung macht das Zwerchfell eine Excursion von 1,5 cm; bei tiefer Inspiration eine Excursion von 3 bis 4 cm. Die Höhe der beiden Zwerchfellkuppeln ist fast gleich, sie stehen in der Mitte der IV. Rippe, durch Druck der Hand auf den Unterleib lässt sich das Zwerchfell beträchtlich (etwa 4,5 cm, also eine Rippe, und 1,5 Intercostalraum) nach oben schieben. Im Liegen steht das Zwerchfell in der Mitte der III. Rippe, also einen Intercostalraum höher als im Sitzen.

Diagnose: Acute diffuse Myelitis, die von dem VII. oder VIII. Brustmark ab ziemlich grosse Ausdehnung hat.

Bei unserem Falle sieht man die Symptome von Zwerchfellatonie, die von Gerhardt als Zeichen der Zwerchfellähmung beschrieben wurden.

Wodurch treten bei unserem Falle die Symptome der Zwerchfellatonie in Erscheinung? Wir müssen aus unseren Tierversuchen schliessen, dass in diesem Falle die Fasern, die auf dem Wege der Nn. splanchnici und des Ganglion coeliacum nach dem Zwerchfell ziehen und dem letzteren den centralen Tonus übermitteln, im Verlaufe innerhalb des Rückenmarks afficiert waren. Bei unserem Fall war also nur der Tonus herabgesetzt, während die Bewegung des Zwerchfells ganz unversehrt blieb. Dieser Fall hat also den Beweis gebracht, dass unsere experimentelle Beobachtung, dass die Bewegung des Zwerchfells von dem Phrenicus versorgt ist, während der Tonus von dem Splanchnicus unterhalten ist, auch direct auf Menschen übertragen werden kann.

In unserer Klinik haben wir jetzt einen Fall (18jähriger Bursche T. S.) von Kleinhirntumor. Bei diesem Falle kann man neben anderen Symptomen von Kleinhirntumor allgemeine Hypotonie der Musculatur des ganzen Körpers constatieren; man kann das Zwerchfell leicht durch Druck auf den Unterleib um 3 cm hinaufschieben, also auch Hypotonie des Zwerchfells feststellen, während die Bewegung des Zwerchfells ganz normal ist.

Nun wollen wir noch einmal auf den Gerhardtschen Fall zurückkommen. Die Symptome, die von Gerhardt als Zeichen der Zwerchfell-



lähmung beschrieben wurden, konnte man bei den Fällen von Moritz und Lewinski nicht constatieren, die durch Phrenicuslähmung entstanden waren, während sie bei unserem Falle, der keine Zwerchfelllähmung hat, so deutlich nachzuweisen sind.

So muss man schliessen, dass beim Falle von Gerhardt nicht nur die Zwerchfellbewegung, sondern auch sein Tonus beeinträchtigt waren. In der Tat war beim Falle von Gerhardt die schlaffe Musculatur beschrieben, also ist es sehr wahrscheinlich, dass bei seinem Fall der Tonus des Zwerchfells ebenso herabgesetzt war wie der Tonus der anderen Muskeln.

Lewinski und Moritz konnten die Symptome der Zwerchfellatonie bei ihren Fällen nicht constatieren, und sie wollten die Ursache dieses Unterschiedes darauf zurückführen, dass ihre eigenen Fälle zur linksseitigen Zwerchfelllähmung gehören, während es sich beim Fall von Gerhardt um doppelseitige Lähmung handelt. Aber es ist jetzt ganz klar nach unserer Auseinandersetzung, dass dieser Unterschied darin besteht, dass es sich bei den Fällen von Moritz und Lewinski nur um Phrenicuslähmung handelt, die nur die Bewegung des Zwerchfells beeinträchtigt, während beim Falle von Gerhardt die Zwerchfellbewegung sowie der Zwerchfelltonus geschädigt waren.

Nach obiger Auseinandersetzung möchten wir vorschlagen, bei der Beschreibung der Functionsstörung des Zwerchfells immer die Zwerchfellparalyse und die Zwerchfellatonie scharf zu trennen. Wir möchten aber hier bemerken, dass bei der Affection des Zwerchfells natürlich auch beide Functionen, Bewegung und Tonus, gewissermassen gleichzeitig beeinträchtigt werden können.

So beobachteten wir in unserer Klinik einen Fall (28jähr. Frau U. S.) von carcinomatöser Peritonitis mit rechtsseitiger Zwerchfelllähmung, die sich merkwürdigerweise durch Flüssigkeitsansammlung oberhalb der Leber äusserte; nach der Punction des Exsudates sinkt die rechte Lungengrenze, die aber durch Druck auf den Unterleib leicht bis zur früheren Höhe hinaufgeschoben werden konnte. Bei diesem Fall waren die Bewegung des Zwerchfells stark geschädigt, es muss sich wahrscheinlich hier um eine Schädigung des Zwerchfells selbst handeln, obwohl man die Affection des Phrenicus sowie des Splanchnicus, eventuell des Ganglion coeliacum durch Metastase nicht ausschliessen kann.

Was die klinische Bedeutung des Zwerchfelltonus betrifft, so hat Eppinger sich folgendermassen ausgesprochen: „Die Inactivität der einen, ja selbst beider Zwerchfellhälften scheint für den Patienten weniger gefahrdrohend zu sein, als die Schädigung ihres Tonus. Solange der Muskel, wenn auch gelähmt, der Aspiration noch etwas Widerstand entgegensetzt, kann die Ausdehnung selbst der unteren Lungenabschnitte noch immer von der Intercostal- und oberen auxiliären Hilfsmusculatur besorgt werden. Sobald aber der gelähmte Zwerchfellmuskel den Tonus verliert und nachgiebig wird, so dass er mit jedem Atemzug gegen das Thoraxcentrum emporgehoben wird, ist der Zustand ein gewiss gefährlicher, und, wie ich glaube, bei beiderseitiger Lähmung ein für die Dauer unerträglicher."



Es ist auch möglich, dass die Entstehung der erworbenen Eventratio diaphragmatica in einem gewissen Zusammenhang mit dem Ausfall dieser tonusgebenden Fasern steht.

Am Schluss unserer Abhandlung drängt es uns, Herrn Professor Dr. T. Aoyama für seine freundliche Leitung und Unterstützung bei dieser Arbeit unseren ergebensten Dank auszusprechen.

Erklärung der Abbildungen auf den Tafeln XII und XIII.

Tafel XII.

Figur 1. Aus dem Versuch der ersten Versuchsreihe (Affe): Expositionszeit 8 Sec. Man bemerkt hier nur minimale Differenz des Zwerchfellstandes durch Phrenicotomie.

a) Zwerchfellstand vor der Phrenicusdurchschneidung. Obere Grenze des Zwerchfellschattens unscharf, weil diese oberste Grenze des Zwerchfellschattens nur beim Maximum des Exspiriums von dem Zwerchfell erreicht wird, die oberste Grenze ist mit einer Linie gezeichnet.

b) Zwerchfellstand nach dem Durchschneiden des rechten Phrenicus. Die oberste Grenze des Zwerchfellschattens auf der phrenicotomierten Seite ist ganz scharf begrenzt, weil das Zwerchfell auf der betreffenden Seite in der Exspirationsstelle stillsteht.

Tafel XIII.

Figur 2. Aus dem ersten Versuch der fünften Versuchsreihe (Kaninchen): Expositionszeit 4 Sec.

a) Zwerchfellstand vor der Nikotinapplication. Die Nadeln, die tief in die Intercostalmuskeln eingestochen sind, markieren beinahe den Exspirationsstand des Zwerchfells.

b) Zwerchfelltonus vor der Nikotinapplication geprüft. Beide Zwerchfellkuppeln wurden mit Metallstäbchen hinaufgedrängt.

c) Zwerchfelltonus nach der Nikotinbepinselung auf den beiden Ganglia coelica geprüft. Hier konnte man beide Zwerchfellkuppeln leichter und höher hinaufschieben.

d) Zwerchfellstand nach der Nikotinbepinselung auf den beiden Ganglia coeliaca. Zwerchfell steht bedeutend höher als die Nadeln, hierbei war die Zwerchfellbewegung nicht beeinträchtigt.

Literatur.

1. T. Aoyagi, Zur Histologie des N. phrenicus, des Zwerchfells und der motorischen Nervenendigungen in demselben. Mitt. d. med. Fak. Tokyo. 1912. Bd. 10. H. 3.
2. W. v. Bechterew, Die Functionen der Nervencentra. 1908. Bd 1. S. 215.
3. A. Biedl, Ueber die Centra der Splanchnici. Wiener klin. Wochenschr. 1895. Nr. 52.
4. J. Boeke, Die doppelte (motorische und sympathische) efferente Innervation der quergestreiften Muskelfasern. Anat. Anz. 1913. Bd. 44. Nr. 15 u. 16.
5. de Boer, Die quergestreiften Muskeln erhalten ihre tonische Innervation mittels der Verbindungsäste des Sympathicus. (Thoracales autonomes System.) Folia neurobiologia. 1913. Bd. 7. Nr. 4/5. S. 378—385.
6. Cavalié, Innervation du diaphragma par les nerfs intercostaux chez les mammifères et chez les oiseaux. Journ. de l'anatom. 1898. T. XXXIV. p. 642.



7. Eisler, Die Muskeln des Stammes. Handb. d. Anat. d. Menschen. 1912. S. 553.
8. H. Eppinger, Allgemeine und specielle Pathologie des Zwerchfells. Nothnagels Suppl. I. 1911.
9. Frischauer, Zur Symptomatologie der Phrenicuslähmung. Wiener klin. Wochenschrift. 1905. Nr. 47.
10. Fröhlich u. Loewi, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 159.
11. C. Gerhardt, Tabes mit Zwerchfelllähmung. Berliner klin. Wochenschr. 1893. Nr. 16.
12. D. Hellin, Ueber Zwerchfelllähmung nach einseitiger Phrenicusdurchschneidung. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 31.
13. G. Holzknecht u. L. Hofbauer, Zur Semiotik der Phrenicusparalyse. Mitt. a. d. Labor. f. radiolog. Diagnostik u. Therapie.
14. F. Jamin, Ueber Stand und Bewegung des Zwerchfells. Verhandl. d. Congr. f. innere Med. 1906. S. 565.
15. S. Kostin, Zur Frage nach dem Zwerchfelltonus. Centralbl. f. Physiol. 1904. S. 617.
16. P. Krause, Beitrag zur Kenntnis der Eventratio diaphragmatica. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1913. Bd. 47/48.
17. Joh. Lewinski, Einseitige Zwerchfellparese. Med. Klinik. 1908. S. 1413.
18. H. Meyer u. R. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie. 1911. 2. Aufl.
19. P. Moritz, Mitbeteiligung des Phrenicus bei Duchenne-Erbscher Lähmung. Deutsche med. Wochenschr. 1906. S. 909.
20. A. Mosso, Tetanos inspiratoire. Archives Italiennes de Biologie. Vol. 40. F. 1. p. 70.
21. Naunyn, Erbsche Plexuslähmung mit Phrenicuslähmung. Deutsche med. Wochenschrift. 1902. Bd. 5. S. 52.
22. Ramström, Ueber die Nerven des Diaphragmas. Anatom. Hefte. 1906. Bd. 30.
23. F. Sauerbruch, Die Beeinflussung von Lungenerkrankungen durch künstliche Lähmung des Zwerchfells. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 12. S. 606.
24. E. Schepelmann, Einseitige Lungenimmobilisierung durch Phrenicusresection. Ebenda. 1913. Nr. 9. S. 490.
25. M. Sihle, Zwerchfelllähmung nach Ammoniakinhalation. Zeitschr. f. Physiol. 1903. S. 238.
26. Stricker, Ueber die Centren der Splanchnici. Fragmente aus dem Gebiete der experimentellen Pathologie. Herausgegeb. von Stricker. 1894. 1. H. (Ref.)
27. Stuertz, Experimenteller Beitrag zur Zwerchfellbewegung nach einseitiger Phrenicusdurchtrennung. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 19. S. 897.



XXV.

Aus der III. med. Klinik der Kgl. ungarischen Universität in Budapest
(Director: Prof. Baron Dr. Alexander von Korányi).

Ueber das Wesen der Phloridzinwirkung.

Die Wirkung des Phloridzins auf die Verbrennung des Traubenzuckers.

Von

Dr. **Arnold Galambos** und Dr. **Emerich Schill.**

Als Ausgangspunkt zu unseren Untersuchungen diente der Fall von renalem Diabetes, welchen wir im Jahre 1913 in der Klinik beobachten konnten, und über welchen der eine von uns (G.), nachdem der Fall in mehreren Richtungen untersucht wurde, ausführlich berichtet hat[1]). Dieser Fall unterschied sich von anderen ähnlichen Untersuchungen durch seine Schwere und durch die Anwesenheit von Acidose; die Abgrenzung vom Diabetes mellitus wurde durch die bei wiederholter Erkrankungen niedrig und normal gefundenen Blutzuckerwerte, durch das Fehlen der alimentären Hyperglykämie, durch den fehlenden Zusammenhang zwischen dem Kohlehydrat- und Eiweissgehalt der Nahrung einerseits, und dem Zuckergehalt des Harns andererseits, durch das Fehlen von Hyperaminosäure usw. begründet. Der niedrige respiratorische Quotient, sowie das Ausbleiben seines Steigens nach Kohlehydrataufnahme zeigte den Fall, nach unserem heutigen Wissen, als zur Klasse des Diabetes mellitus gehörig an; die Störung der Zuckerverbrennung muss ja als das Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung betrachtet werden, während andere wichtige Symptome der Krankheit, wie die Hyperglykämie und die Glykosurie, wir als die Folge dieser Erscheinung auffassen können. Nichtsdestoweniger war es über allen Zweifel feststehend, dass unser Fall sich vom Diabetes mellitus durch die obenerwähnten Symptome in so wesentlichen Punkten unterschied, dass wir, trotz der Acidose und schweren Glykosurie, genötigt waren, den Fall vom Diabetes mellitus abzusondern und als einen Diabetes renalis zu betrachten, obzwar von solchen Fällen des Diabetes renalis noch nicht berichtet wurde.

Wir mussten nun auf die Frage Antwort suchen, auf welche Weise der niedrige, auf der Störung der Zuckerverbrennung beruhende, respiratorische

1) Galambos, Ueber den renalen Diabetes. Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 26.



Quotient, besonders aber das Ausbleiben des Steigens des Quotienten nach Kohlehydrataufnahme, in unserem Falle zu erklären wäre? Da wir uns überzeugten, dass unser Fall ein renaler Diabetes ist, und die experimentelle Form desselben samt der begleitenden Acidose treu nachahmt, warfen wir die Frage auf, ob sich nicht beim Phloridzindiabetes — welcher zwar nach unserem heutigen Wissen nur auf einer vermehrten Durchlässigkeit der Nieren für Zucker beruht — eine der diabetischen Stoffwechselstörung ähnliche Störung der Zuckerverbrennung finden liess. Directe Untersuchungen nach dieser Richtung wurden bis jetzt völlig vermisst.

Wenn eine Störung der Zuckerverbrennung auch beim Phloridzindiabetes nachzuweisen wäre, dann unterscheidet sich unser Fall garnicht vom klinischen — bisher noch nie beobachteten — Bilde des Phloridzindiabetes; wenn eine solche Störung nicht vorliegt, dann würde die Abweichung in diesem wesentlichen Punkte die Beurteilung des Falles erschweren.

Die Untersuchungen, bei welchen der respiratorische Quotient unter Phloridzinwirkung bestimmt wurde, genügen zur Entscheidung dieser Frage nicht. Galambos hat ja in seinem oben erwähnten Artikel die Untersuchungen und Gründe aufgezählt, welche eine Erklärung des unter Phloridzinwirkung beobachteten niedrigen respiratorischen Quotienten geben oder geben können, ganz unabhängig von der durch Phloridzin beeinflussten Verbrennung des Traubenzuckers.

Aber wie beim renalen Diabetes das einzige Kriterium der gestörten Zuckerverbrennung nur der nach Aufnahme von Kohlehydraten unverändert niedrig gebliebene respiratorische Quotient sein konnte, ebenso kann man auf eine Störung der Zuckerverbrennung beim Phloridzindiabetes nur aus directen Untersuchungen schliessen. Wie erwähnt, wurden derartige Untersuchungen bis jetzt nicht ausgeführt. Durch die vorausgehenden Betrachtungen ist unsere experimentelle Methodik im Grossen und Ganzen schon gegeben.

Wir machten unsere Untersuchungen mit dem Zuntz-Geppertschen Apparat für respiratorische Analyse, und zwar an Menschen und Hunden. Die Tierexperimente waren besonders zur Erreichung einer völligen Phloridzinwirkung nötig. Obzwar man ohne Gefahr auch eine Dosis von mehreren Gramm Phloridzin beim Menschen anwenden kann — wie es viele Untersucher, teils an sich selber, festgestellt haben (Koninck, Buchheim, Pietkievitz, Mering) —, haben wir beim Menschen mehr als ein $^1/_2$ g nicht angewendet.

Hunden gaben wir 21—40 cg pro Kilogramm Körpergewicht. Das Phloridzin wurde in schwach alkalischer wässeriger Lösung subcutan eingespritzt.

Bei unseren Experimenten hielten wir alle Cautelen streng ein. Zuerst wurden die normalen respiratorischen Werte bestimmt, und zwar beim nüchternen Menschen frühmorgens, beim Hund nach 1—2 tägigem Hungern. (Die Hunde wurden vorher curarisiert, dann nach der Methode von Tangl in ein Thermostat gebracht, die künstliche Atmung wurde



mit Hilfe der Hans Horst Meyerschen Pumpe unterhalten, und der Blutdruck mit dem Hürthle-Gadschen Apparat controlliert.) Nach einigen normalen Perioden spritzen wir das Phloridzin ein. Nachdem wir seine Wirkung auf den Gaswechsel und den respiratorischen Quotienten[1]) eine Zeitlang beobachtet hatten, reichten wir $1^1/_4$ bis $2^1/_2$ Stunden nach der Injection (in den Tabellen ist die Zeit genau angegeben) den Traubenzucker, und zwar Menschen 100 g in Limonade, Hunden, im Anfang auch per os, durch eine Magensonde 50—200 g in 300 g Wasser gelöst, später subcutan 30—50 g in 150—200 g Wasser gelöst.

In einigen Versuchen wurden Phloridzin und Traubenzucker gleichzeitig angewendet (Tabelle V, VI, VII, XIV), in einem Falle ging der Anwendung des Phloridzins die des Traubenzuckers mit 2 Stunden voraus (Tabelle VIII).

Die angewendeten Traubenzuckerlösungen waren stark hypertonisch, und die Resorption derselben von der Stelle der Anwendung (Magen, Unterhautzellgewebe) war nicht vollständig. In einem Falle (Tabelle V) fand sich im Magen am Ende des Versuches 32 g Zucker, also 15 pCt. des eingeführten Gesamtzuckers; in einem anderen Versuche (Tabelle IV) konnten wir etwa $^1/_3$ des subcutan injicierten 50 g Traubenzuckers nach dem Auspressen und Auswaschen des gelatinös infiltrierten Unterhautzellgewebes zurückgewinnen. Grössere Bedeutung kommt diesem Befunde nicht zu, denn die zur Resorption gelangte Menge des Zuckers war immerhin so beträchtlich, dass das Blut und die Gewebssäfte eines 5 bis 9 kg schweren Hundes damit in grossem Masse überschwemmt wurden. Damit wurde, wenn die Fähigkeit, Zucker zu verbrennen, nicht verloren ging, zur beinahe ausschliesslichen Verbrennung des Traubenzuckers, und zum grossen, beinahe die Einheit erreichenden Steigen des respiratorischen Quotienten reichlich Gelegenheit geboten. Wir haben 16 Versuche gegemacht, deren Ergebnis die folgende Tabellen zeigen.

Jeder Tabelle folgt eine kleinere mit den Mittelwerten des O_2-Verbrauchs, der CO_2-Production, sowie des respiratorischen Quotienten in den einzelnen Perioden des Versuches. — Ausserdem haben wir das Ziel und das Ergebnis des Versuches nach jeder Tabelle kurz in einigen Worten zusammengefasst.

In einigen Tabellen sind die Rubriken für das Minutenatemvolumen, sowie für die absoluten Werte des O_2-Verbrauches und der CO_2-Production nicht ausgefüllt; auf diese Werte mussten wir verzichten, weil das Thermobarometer der Gasuhr verdorben war, welcher Umstand die Brauchbarkeit des respiratorischen Quotienten nicht beeinflusst.

---

1) Belák hat in seiner Arbeit „Ueber die Wirkung des Phloridzins auf den respiratorischen Gaswechsel und die Arbeit der Nieren" (Magyar Orvosi Archivum, 1912) nachgewiesen, dass der Energieumsatz (O_2-Production) durch nicht toxische Dosen von Phloridzin erhöht, durch toxische, Blutdruck herabsetzende Dosen vermindert wird. Wir glauben, dass die Wirkung des Phloridzins auf die Zuckerverbrennung von seiner Wirkung auf Blutdruck und Energieumsatz unabhängig ist.



Tabelle I. Hund 5, Gewicht 8000 g. 8. 1. 1914.

Periode d. Vers.	Nr. des Versuchs	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang u. Ende des Versuchs	Bemerkungen
I	1	6 Uhr 53 Min.	14 Min. 53 Sec.	1790,6	2,55	1,73	45,65	30,92	0,677	37,3 37,2	
	2	7 Uhr 30 Min.	15 Min. 45 Sec.	1584,4	3,07	2,11	48,62	33,50	0,689	37,6 37,8	
	3	8 Uhr 00 Min.	14 Min. 54,5 Sec.	1786,6	2,86	2,12	51,17	37,98	0,742	37,9 38	Harn bis 8 Uhr 15 Min. 120 ccm, — Zucker.
II	4	9 Uhr 01 Min.	17 Min. 24 Sec.	1617,3	3,01	2,20	48,72	35,62	0,731	38,6 39	8 Uhr 52 Min. bis 54 Min. 2 g Phloridzin in 50 ccm Wasser gelöst.
	5	9 Uhr 40 Min.	14 Min. 46 Sec.	1738,4	2,73	2,07	47,43	36,00	0,759	39 39	
	6	10 Uhr 12 Min.	19 Min. 57,5 Sec.	1891,7	2,47	1,86	46,81	35,19	0,752	38,9 38,8	Harn bis 10 Uhr 32 Min. verloren.
III	7	10 Uhr 59 Min.	14 Min. 2,5 Sec.	1912,9	2,66	1,92	50,93	36,79	0,722	38,4 38,2	10 Uhr 49 Min. bis 51 Min. 50 g Dextrose in 150 ccm Wasser gelöst.
	8	11 Uhr 34 Min.	14 Min. 22 Sec.	1869,8	2,57	1,88	48,05	35,18	0,732	38,3 38,3	
	9	12 Uhr 12 Min.	14 Min. 45,5 Sec.	1820,3	1,30	2,05	51,01	37,41	0,733	38,5 38,8	
	10	12 Uhr 46 Min.	14 Min. 53,5 Sec.	1798,2	2,91	2,06	52,39	37,09	0,708	39 39	Harn bis 1 Uhr 02 Min. 27 ccm, 10,4 pCt. [Zucker.

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	48,48	34,13	0,703
II	47,65	35,60	0,747
III	50,59	36,62	0,724

Einfluss des subcutan injicierten Zuckers auf den respiratorischen Quotienten 2 Stunden nach der Phloridzininjection (2 g). Ergebnis: keine Erhöhung.

Tabelle II. Hund 7, Gewicht 9500 g. 12. 2. 1914.

Periode d. Vers.	Nr. des Versuchs	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang u. Ende des Versuchs	Bemerkungen
I	1	8 Uhr 22 Min.	14 Min. 17 Sec.	1979,6	1,62	1,32	32,06	26,18	0,817	36,6 36,7	
	2	8 Uhr 48 Min.	14 Min. 08 Sec.	1884,1	1,60	1,29	30,17	24,36	0,807	36,9 37	
	3	9 Uhr 14 Min.	13 Min. 43 Sec.	2004,7	1,65	1,37	33,18	27,55	0,831	37 37	

Tabelle II (Fortsetzung).

Nr. des Versuchs	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang u. Ende des Versuchs	Bemerkungen
4	10 Uhr 12 Min.	12 Min. 28 Sec.	2068,7	1,83	1,40	37,86	28,88	0,763	37,7 37,9	10 Uhr 05 Min. 2 g Phloridzin subcutan.
5	10 Uhr 41 Min.	13 Min. 34,5 Sec.	1931,4	1,95	1,51	37,60	29,22	0,777	37,9 38	
6	11 Uhr 12 Min.	14 Min. 56 Sec.	1876,3	1,80	1,43	33,77	26,88	0,796	38 38	
7	12 Uhr 05 Min.	13 Min. 42,5 Sec.	1909,4	1,82	1,36	34,69	26,02	0,750	37,7 37,8	11 Uhr 53 Min. bis 55 Min. 50 g Dextrose subcutan in 200 ccm Wasser gelöst.
8	12 Uhr 37 Min.	13 Min. 42,5 Sec.	1971,4	1,66	1,37	32,76	7,10	0,827	38 38	
9	1 Uhr 15 Min.	14 Min. 40,5 Sec.	1777,5	1,59	1,32	28,36	23,49	0,828	37,6 37,2	} Blutdruck niedriger.
10	1 Uhr 46 Min.	15 Min. 14,5 Sec.	1778,1	1,72	1,56	30,56	27,68	0,906	37,2 37,2	}

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	31,80	26,03	0,818
II	36,41	28,33	0,779
III	31,59	26,07	0,828

Einfluss des subcutan injicierten Zuckers auf den respiratorischen Quotienten 2 Stunden nach der Phloridzininjection (2 g). Ergebnis: keine Erhöhung.

Tabelle III. Hund 10, Gewicht 5200 g. 23. 3. 1914.

Nr. des Versuchs	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang u. Ende des Versuchs	Bemerkungen
1	7 Uhr 34 Min.	16 Min. 38,5 Sec.	1412,5	2,11	1,59	29,83	22,50	0,754	38,2 38,2	
2	8 Uhr 03 Min.	17 Min. 27 Sec.	1467,0	1,96	1,52	28,73	22,29	0,776	38,2 38,2	
3	8 Uhr 36 Min.	17 Min. 37 Sec.	1465,7	1,81	1,36	26,53	19,94	0,752	38,2 38,2	Harn bis 8 Uhr 55 Min. 150 ccm, 7,2 pCt. [Zucker.
4	9 Uhr 53 Min.	15 Min. 56,5 Sec.	1591,7	1,83	1,43	29,19	22,78	0,780	38 38	9 Uhr 47 Min. bis 49 Min. 50 g Dextrose subcutan in 200 ccm Wasser gelöst.
5	10 Uhr 27 Min.	16 Min. 26 Sec.	1583,4	1,88	1,40	29,77	22,26	0,747	38,4 39	
6	11 Uhr 03 Min.	16 Min. 48,5 Sec.	1455,5	1,96	1,48	28,57	21,54	0,754	38,8 38,6	Harn bis 12 Uhr 28 ccm, 9 pCt. Zucker.

Anmerkung. Hund 10 bekam 10 Std. vor dem Anfang des Versuchs (1/2 10 Uhr vormittags) 1,5 g Phloridzin utan. In der ersten Harnprobe war die Acetonreaction negativ, die Gerhardtsche Reaction positiv. — Bluter am Ende des Versuchs 0,115 pCt.



Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	28,36	21,59	0,761
II	29,18	22,19	0,760

Einfluss des subcutan injicierten Zuckers auf den respiratorischen Quotienten 10 Stunden nach der Phloridzininjection (1,5 g). Ergebnis: keine Erhöhung.

Tabelle IV. Hund 9, Gewicht 5500 g. 18. 3. 1914.

Periode d. Vers.	Nr. des Versuchs	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang u. Ende des Versuchs	Bemerkungen
I	1	5 Uhr 32 Min.	13 Min. 26 Sec.	1806,8	1,56	1,38	28,17	24,88	0,883	36,9 36,8	
	2	5 Uhr 54 Min.	14 Min. 56 Sec.	1701,3	1,51	1,31	25,73	22,34	0,868	36,9 36,9	Zeitweise Extrasystolen. (Nr. 2–3)
	3	6 Uhr 20 Min.	13 Min. 27,5 Sec.	1896,7	1,46	1,24	27,63	23,57	0,853	36,8 36,9	
II	4	6 Uhr 59 Min.	13 Min. 36 Sec.	1790,5	1,39	1,18	24,88	21,12	0,849	36,6 37	6 Uhr 54 Min. bis 56 Min. 2 g Phloridzin subcutan. Blutdruck etwas höher. Harn bis 6 Uhr 50 Min. 17 ccm, – Zucker.
	5	7 Uhr 29 Min.	15 Min. 29 Sec.	1664,0	1,46	1,27	24,34	21,14	0,869	37 36,9	
	6	8 Uhr 02 Min.	14 Min. 58 Sec.	1729,1	1,57	1,41	24,24	24,44	0,897	37 37	Blutdruck wächst continuierlich. (Nr. 6–7)
	7	8 Uhr 33 Min.	14 Min. 29,5 Sec.	1747,5	1,63	1,43	26,46	25,01	0,879	37 37	
III	8	9 Uhr 22 Min.	15 Min. 9,5 Sec.	1620,6	1,82	1,41	29,54	22,80	0,772	36,6 37	9 Uhr 11 Min. bis 14 Min. 50 g Dextrose subcutan in 200 ccm Wasser gelöst. Harn bis 9 Uhr 30 ccm, 2,4 pCt. Zucker.
	9	9 Uhr 56 Min.	15 Min. 17 Sec.	1686,0	1,86	1,53	31,31	25,81	0,824	37,2 37,1	
	10	10 Uhr 31 Min.	13 Min. 25 Sec.	1794,9	1,45	1,36	26,06	24,47	0,939	37 37	
	11	11 Uhr 00 Min.	13 Min. 57,5 Sec.	1831,9	1,49	1,33	27,23	24,42	0,894	37 37	
	12	11 Uhr 32 Min.	13 Min. 16 Sec.	1855,5	1,27	1,19	23,55	22,11	0,938	36,8 36,5	Blutdruck wird auf einmal niedrig und bleibt bis zu Ende auf diesem Niveau.
	13	12 Uhr 04 Min.	13 Min. 25,5 Sec.	1770,7	1,29	1,19	22,83	21,00	0,920	36,5 36,2	
	14	12 Uhr 32 Min.	14 Min. 22,5 Sec.	1747,7	1,26	1,12	22,02	19,54	0,887	36,1 36,2	Harn bis 1 Uhr 37 ccm, 3,2 pCt. Zucker.

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	27,18	23,60	0,868
II	25,73	22,93	0.874
III	26,08	22,88	0,882

Einfluss des subcutan injicierten Zuckers auf den respiratorischen Quotienten $2^1/_2$ Stunden nach der Phloridzininjection (2 g). Ergebnis: keine Erhöhung (prolongierter Versuch).

Aus den gelatinös infiltrierten Muskeln und Unterhautzellgewebe bekamen wir durch Auspressen 130 ccm rötliche Flüssigkeit, welche 12 pCt. Zucker enthielt = 15,6 g. Blutzucker am Ende des Versuchs 0,15 pCt.



Tabelle V. Hund 2, Gewicht 6500 g. 26. 4. 1913.

Nr. des Versuchs	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang u. Ende des Versuchs	Bemerkungen
1	8 Uhr 21 Min.	14 Min. 13 Sec.	1951,9	1,99	1,73	38,87	33,83	0,870	36,2 36,2	
2	8 Uhr 48 Min.	14 Min. 56,5 Sec.	2018,8	2,05	1,81	41,44	36,48	0,880	36,2 36,6	
3	9 Uhr 16 Min.	14 Min. 51 Sec.	1808,2	2,17	1,94	39,41	35,13	0,891	36,8 36,9	} Blutdruck etwas höher.
4	9 Uhr 49 Min.	13 Min. 28,5 Sec.	1992,7	2,11	1,89	42,08	37,69	0,896	37 36,9	
5	10 Uhr 38 Min.	12 Min. 52 Sec.	2144,4	1,90	1,69	40,77	36,32	0,891	36,2 36,2	10 Uhr 27 Min. bis 29 Min. 2 g Phloridzin subcutan. 10 Uhr 32 Min. 200 g Dextrose durch Magenschlauch in den Magen. Harn bis 10 Uhr 32 Min. 48 ccm, 0,3 pCt. Zucker.
6	11 Uhr 09 Min.	15 Min. 24 Sec.	2201,8	1,62	1,32	35,71	29,01	0,812	36,2 36,4	Blutdruck etwas niedriger. Harn bis 10 Uhr 43 Min. 40 ccm, 5,7 pCt. [Zucker.
7	11 Uhr 47 Min.	11 Min. 14,5 Sec.	2375,2	1,56	1,30	37,13	30,88	0,832	36,9 37	Blutdruck noch niedriger.
8	12 Uhr 20 Min.	11 Min. 14 Sec.	2505,5	1,68	1,46	42,22	36,72	0,869	37,8 37,6	Harn bis 12 Uhr 53 Min. 35 ccm, 4,2 pCt. [Zucker.
9	12 Uhr 55 Min.	12 Min. 09 Sec.	2191,0	1,91	1,62	41,97	35,01	0,844	37,2 37,2	Blutdruck etwas höher als in Versuch 6.
10	1 Uhr 24 Min.	13 Min. 22 Sec.	2183,6	1,94	1,80	42,49	39,28	0,924	37,5 37,6	Blutdruck noch ein wenig höher. Harn bis 1 Uhr 55 Min. 25 ccm, 4,2 pCt. [Zucker.
11	2 Uhr 02 Min.	11 Min. 52 Sec.	2269,9	1,98	1,82	45,04	41,44	0,920	37,2 37,2	Blutdruck während d. Versuchs continuierlich höher. Harn b. 2 Uhr 50 Min. 22 ccm, 4,4 pCt. Zucker.

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	40,45	35,78	0,884
II	40,76	35,52	0,870

Einfluss des in den Magen verabreichten Zuckers auf den respiratorischen Quotienten, bei gleichzeitiger Phloridzininjection (2 g). Ergebnis: keine Erhöhung.

Der Magen und der obere Abschnitt des Darms enthielt 230 ccm alkalische Flüssigkeit mit einem Zuckergehalt von 14 pCt. = 32,2 g. (Ein Bruchteil der Flüssigkeit war verloren gegangen.)

Tabelle VI. Hund 1, Gewicht 5000 g. 12. 11. 1911.

Nr. des Versuchs	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang u. Ende des Versuchs	Bemerkungen
1	7 Uhr 44 Min.	9 Min. 18 Sec.	—	1,32	0,91	—	—	0,690	37,2 37,3	
2	8 Uhr 22 Min.	9 Min. 24,5 Sec.	—	1,37	1,04	—	—	0,758	38 38	
3	8 Uhr 50 Min.	9 Min. 30 Sec.	—	1,12	1,00	—	—	0,893	38,3 38	
4	9 Uhr 16 Min.	8 Min. 53,5 Sec.	—	1,34	1,16	—	—	0,859	38 38	

Tabelle VI. (Fortsetzung).

Periode d. Vers.	Nr. des Versuchs	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O^2}$	Körpertemperatur am Anfang u. Ende des Versuchs	Bemerkungen
II	5	9 Uhr 57 Min.	8 Min. 45 Sec.	—	1,08	0,96	—	—	0,889	37,9 38	9 Uhr 45 bis 47 Min. 2 g Phloridzin subcutan. 9 Uhr 52 Min. 50 g Dextrose in 200 g Wasser durch Magenschlauch in den Magen.
	6	10 Uhr 47 Min.	9 Min. 07 Sec.	—	1,23	0,79	—	—	0,649	37,2 37,4	Harn um 10 Uhr 57 Min. 85 ccm (wurde früher nicht katheterisiert), Zuckergeh. 1,2 pCt.
	7	11 Uhr 21 Min.	8 Min. 47,5 Sec.	—	1,05	0,86	—	—	0,826	37,3 37,4	Harn 11 Uhr 50 Min. 13 ccm. Zuckergehalt 4,8 pCt.
	8	11 Uhr 51 Min.	8 Min. 2,5 Sec.	—	0,97	0,79	—	—	0,807	37,8 37,9	
	9	12 Uhr 17 Min.	8 Min. 04 Sec.	—	0,98	0,81	—	—	0,820	38 38	
	10	12 Uhr 45 Min.	8 Min. 15 Sec.	—	1,08	0,80	—	—	0,742	38 38	Harn 12 Uhr 55 Min. 15 ccm, Zucker 4,5 pCt.

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	—	—	0,800
II	—	—	0,789

Einfluss des in den Magen verabreichten Zuckers auf den respiratorischen Quotienten bei gleichzeitiger Phloridzin-injection (2 g). Ergebnis: keine Erhöhung.

Harn von 12 Uhr 55 Min. bis 1 Uhr 41 Min. 7 ccm, Zuckergehalt 4 pCt.

Tabelle VII. Hund 3, Gewicht 7400 g. 28. 11. 1913.

Periode d. Vers.	Nr. des Versuchs	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang u. Ende des Versuchs	Bemerkungen
I	1	8 Uhr 18 Min.	10 Min. 26,5 Sec.	2818,6	1,89	1,41	53,18	39,76	0,748	37 37,1	
	2	8 Uhr 37 Min.	10 Min. 29 Sec.	2670,9	1,98	1,44	52,89	38,41	0,726	37,2 37,2	
	3	8 Uhr 59 Min.	10 Min. 22 Sec.	2674,0	1,93	1,37	51,68	36,63	0,709	37,3 37,2	
	4	9 Uhr 39 Min.	10 Min. 12,5 Sec.	2659,6	1,82	1,34	48,34	35,63	0,737	37,3 37,2	
II	5	10 Uhr 10 Min.	9 Min. 34 Sec.	2971,7	1,65	1,28	49,19	38,16	0,776	37,3 37,4	10 Uhr 01 Min. bis 02 Min. 2 g Phloridzin subcutan. 10 Uhr 03 Min. bis 05 Min. 30 g Dextrose subcutan in 200 ccm Wasser gelöst.
	6	10 Uhr 34 Min.	8 Min. 55,5 Sec.	2947,0	1,55	1,25	45,67	36,86	0,807	37,7 37,6	
	7	11 Uhr 01 Min.	10 Min. 3,5 Sec.	2866,4	1,64	1,38	46,93	39,44	0,841	37,3 37,3	
	8	11 Uhr 25 Min.	9 Min. 48 Sec.	2553,3	1,49	1,24	38,10	31,74	0.833	37,2 37,3	
	9	11 Uhr 52 Min.	9 Min. 50 Sec.	2905,3	1,61	1,24	46,95	35,69	0,769	37,2 37,3	
	10	12 Uhr 26 Min.	10 Min. 04 Sec.	2767,5	1,62	1,27	44,77	35,31	0,789	37,3 37,4	

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	51,52	37,61	0,730
II	45,27	36,20	0,802

Einfluss des subcutan injicierten Zuckers auf den respiratorischen Quotienten bei gleichzeitiger Phloridzininjection. Ergebnis: mässige Erhöhung.

Tabelle VIII. Hund 4, 10. 12. 1913.

Nr. des Versuchs	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang u. Ende des Versuchs	Bemerkungen
1	5 Uhr 57 Min.	11 Min. 59,5 Sec.	2268,1	1,94	1,60	44,05	36,27	0,823	37 37	
2	6 Uhr 18 Min.	11 Min. 39 Sec.	2379,9	2,01	1,61	47,90	38,42	0,802	37,1 37,1	
3	6 Uhr 45 Min.	11 Min. 33,5 Sec.	2414,2	1,91	1,51	46,17	36,58	0,792	37 37	
4	7 Uhr 37 Min.	12 Min. 14,5 Sec.	2275,5	1,85	1,62	42,13	36,99	0,878	37,2 37,1	7 Uhr 10 Min. bis 27 Min. 30 g Dextrose subcutan in 150 ccm Wasser gelöst.
5	8 Uhr 12 Min.	11 Min. 21,5 Sec.	2348,1	1,79	1,66	42,08	39,12	0,930	37 37	
6	8 Uhr 41 Min.	11 Min. 24 Sec.	2347,0	1,74	1,62	40,83	37,97	0,930	37,2 37,2	
7	9 Uhr 48 Min.	12 Min. 17,5 Sec.	2305,9	1,48	1,32	34,08	30,51	0,895	37 37	9 Uhr 27 Min. bis 37 Min. 1,3 g Phloridzin subcutan. Die Herzaction wird schwächer.
8	10 Uhr 18 Min.	10 Min. 54,5 Sec.	2461,0	1,51	1,39	37,18	34,25	0,921	36,9 36,8	
9	10 Uhr 50 Min.	11 Min. 06 Sec.	2410,7	1,39	1,26	33,43	30,49	0,912	36,7 36,8	
0	11 Uhr 43 Min.	10 Min. 28 Sec.	2688,2	1,17	1,16	31,57	31,33	0,992	36,8 36,9	} Herzaction etwas besser.
1	12 Uhr 11 Min.	9 Min. 27 Sec.	2775,1	1,23	1,05	34,29	29,30	0,854	37 37	

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	46,04	37,09	0,806
II	41,68	38,03	0,913
III	34,11	31,17	0.915

Einfluss des subcutan injicierten Zuckers auf den respiratorischen Quotienten bei 2 Stunden später erfolgter Phloridzininjection (1,3 g). Ergebnis: eingetretene Erhöhung bleibt unverändert.

Tabelle IX. Hund 6, Gewicht 7500 g. 31. 1. 1914.

Periode d. Vers.	Nr. des Versuchs	Anfang (des Versuchs)	Dauer (des Versuchs)	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang u. Ende des Versuchs	Bemerkungen
I	1	1 Uhr 41 Min.	15 Min. 34,5 Sec.	1724,2	1,84	1,65	31,80	25,07	0,788	— —	
	2	2 Uhr 07 Min.	16 Min. 29 Sec.	1651,7	2,23	1,60	36,81	26,41	0,717	36,7 37	Blutdruck wächst continuierlich während der ersten 3 Versuche, sinkt dann nach einer Curareinjection und noch mehr nach erfolgter Nierenexstirpation (3 Uhr 8 Min. bis 3 Uhr 25 Min.).
	3	2 Uhr 39 Min.	15 Min. 32 Sec.	1745,8	2,25	1,66	39,28	28,94	0,737	37 37	
II	4	3 Uhr 30 Min.	16 Min. 19 Sec.	1624,2	1,90	1,44	30,95	23,43	0,757	37 37	
	5	3 Uhr 59 Min.	17 Min. 10,5 Sec.	1617,1	1,90	1,59	30,72	25,71	0,837	37 37	} Blutdruck unverändert.
III	6	4 Uhr 38 Min.	16 Min. 42,5 Sec.	1575,4	1,87	1,59	29,43	25,11	0,853	37 37	4 Uhr 32 Min. bis 35 Min. 2 g Phloridzin subcutan.
	7	5 Uhr 19 Min.	18 Min. 11,5 Sec.	1431,7	1,98	1,68	28,36	24,03	0,847	37 36,9	
IV	8	6 Uhr 10 Min.	18 Min. 35 Sec.	1444,5	1,75	1,59	25,31	22,95	0,906	36 36	6 Uhr 01 Min. bis 02 Min. 50 g Dextrose subcutan. Blutdruck niedrig.
	9	6 Uhr 47 Min.	18 Min. 20 Sec.	1435,8	1,96	1,65	28,21	23,71	0,841	36 36	} Blutdruck niedrig.

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	35,96	26,81	0,747
II	30,84	24,57	0,797
III	28,89	24,57	0,850
IV	26,76	23,33	0,873

Einfluss des subcutan injicierten Zuckers auf den respiratorischen Quotienten $1^1/_2$ Stunden nach der Phloridzininjection bei einem nierenlosen Hund. Ergebnis: die nach der Nierenexstirpation eingetretene Erhöhung bleibt unverändert.

Zwischen dem 7. und 8. Versuch mussten wir selbst die künstliche Atmung beim Hunde unterhalten, weil die Meyersche Pumpe, wegen Fehlens des elektrischen Stromes, nicht functionierte.

Tabelle X. Hund 8, Gewicht 5500 g. 6. 3. 1914.

Periode d. Vers.	Nr. des Versuchs	Anfang (des Versuchs)	Dauer (des Versuchs)	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang u. Ende des Versuchs	Bemerkungen
I	1	5 Uhr 13 Min.	17 Min. 44 Sec.	1536,5	3,12	2,44	48,02	37,47	0,780	39,5 39,2	Puls 172.
	2	5 Uhr 39 Min.	18 Min. 34 Sec.	1765,8	2,77	2,13	48,91	37,68	0,770	39,2 39,6	Puls 192.
	3	6 Uhr 10 Min.	15 Min. 17 Sec.	1757,2	2,74	1,82	48,21	31,97	0,665	39,7 39,8	Puls 160.

Tabelle X (Fortsetzung).

Nr. des Versuchs	Anfang (des Versuchs)	Dauer (des Versuchs)	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang u. Ende des Versuchs	Bemerkungen
4	7 Uhr 49 Min.	17 Min. 24,5 Sec.	1748,6	2,12	1,87	37,08	32,79	0,884	38 38,1	6 Uhr 42 Min. Nierenexstirpation. Zwischen Versuch 3 und 4 längere Pause, währenddessen der Puls langsamer und aussetzend war.
5	8 Uhr 20 Min.	16 Min. 05 Sec.	1746,2	2,24	2,07	39,06	36,21	0,927	38,2 38,8	Puls 168.
6	8 Uhr 55 Min.	14 Min. 49 Sec.	1794,5	2,23	2,05	39,98	36,90	0,923	39,1 39,2	8 Uhr 51 Min. bis 53 Min. 2 g Phloridzin subcutan. Puls 212.
7	9 Uhr 23 Min.	15 Min. 54,5 Sec.	1691,2	2,26	2,03	38,19	34,35	0,899	39,2 39,2	Puls 172.
8	10 Uhr 21 Min.	15 Min. 16,5 Sec.	1729,2	2,10	1,73	36,40	30,00	0,824	39,6 39,7	9 Uhr 53 Min. bis 55 Min. 50 g Dextrose subcutan in 200 ccm Wasses gelöst. Puls 188.
9	10 Uhr 51 Min.	13 Min. 55 Sec.	1928,4	2,02	1,69	39,03	32,59	0,835	39,8 39,8	Puls 200.

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	48,38	35,71	0,738
II	38,07	34,50	0,905
III	39,09	35,62	0 911
IV	37,71	31,29	0,829

Einfluss des subcutan injicierten Zuckers auf den respiratorischen Quotienten 1 Stunde nach der Phloridzininjection (2 g) bei einem nierenlosen Hund. Ergebnis: der nach der Nierenexstirpation erhöhte Quotient wird sogar noch niedriger.

Tabelle XI. Hund 11, Gewicht 8000 g. 30. 3. 1914.

Nr. des Versuchs	Anfang (des Versuchs)	Dauer (des Versuchs)	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Körpertemperatur am Anfang u. Ende des Versuchs	Bemerkungen
1	5 Uhr 46 Min.	12 Min. 55 Sec.	—	1,91	1,45	—	—	0,761	36,8 37	
2	6 Uhr 09 Min.	12 Min. 17,5 Sec.	—	1,92	1,47	—	—	0,766	37 37	
3	6 Uhr 37 Min.	11 Min. 50 Sec.	—	1,61	1,31	—	—	0,811	37,2 37,2	
4	7 Uhr 30 Min.	12 Min. 38 Sec.	—	1,48	1,08	—	—	0,734	37,4 37,5	7 Uhr 22 Min. Nierenexstirpation.
5	7 Uhr 59 Min.	11 Min. 26 Sec.	—	1,28	1,08	—	—	0,844	37,3 37,2	
6	8 Uhr 41 Min.	12 Min. 32,5 Sec.	—	1,40	1,45	—	—	1,034	37 36,9	8 Uhr 15 Min. bis 22 Min. 50 g Dextrose subcutan.
7	9 Uhr 08 Min.	12 Min. 48 Sec.	—	1,48	1,30	—	—	0,880	37 37	
8	9 Uhr 37 Min.	14 Min. 13 Sec.	—	1,50	1,30	—	—	0,870	37 37	
9	10 Uhr 07 Min.	13 Min. 45 Sec.	—	1,58	1,43	—	—	0,905	37,2 37,2	

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	—	—	0,779
II	—	—	0,789
III	—	—	0,922

Einfluss des subcutan injicierten Zuckers auf den respiratorischen Quotienten bei einem nierenlosen Hund. Ergebnis: starke Erhöhung.

Tabelle XII. Patient K. J. 12. 3. 1914.

Periode d. Vers.	Nr. des Versuchs	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Atmungszahl	Bemerkungen
I	1	7 Uhr 58 Min.	5 Min. 20,5 Sec.	—	3,79	3,27	—	—	0,861	18	
	2	8 Uhr 05 Min.	5 Min. 50,5 Sec.	—	3,80	3,01	—	—	0,791	16	
II	3	9 Uhr 00 Min.	5 Min. 38,5 Sec.	—	3,83	3,05	—	—	0,798	20	8 Uhr 13 Min. 0,02 g Phloridzin [illegible] Harn von 8 Uhr 13 Min. bis 9 Uhr 23 M[illegible] 65 ccm, 0,8 pCt. Zucker.
	4	9 Uhr 07 Min.	5 Min. 43 Sec.	—	3,90	3,03	—	—	0,778	18	
	5	9 Uhr 14 Min.	5 Min. 40 Sec.	—	3,80	2,90	—	—	0,786	20	
III	6	10 Uhr 19 Min.	4 Uhr 53,5 Sec.	—	3,33	3,20	—	—	0,963	20	9 Uhr 23 Min. bis 25 Min. 100 g [illegible] per os in Limonade.
	7	10 Uhr 25 Min.	4 Uhr 58,5 Sec.	—	3,16	3,08	—	—	0,976	19	Harn von 9 Uhr 23 Min. bis 10 Uhr 19 [illegible] 270 ccm, 0,7 pCt. Zucker.
	8	10 Uhr 32 Min.	4 Uhr 43 Sec.	—	2,93	2,92	—	—	0,995	21	Harn von 10 Uhr 19 Min. bis 37 Min. 185 [illegible] 1,4 pCt. Zucker.

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	—	—	0,826
II	—	—	0,787
III	—	—	0,978

Einfluss des Zuckers auf den respiratorischen Quotienten in der 3. Stunde nach der Phloridzininjection (0,02 g). Ergebnis: starke Erhöhung.

Patient K. J., 18 Jahre alt, Gewicht 46,50 kg, litt an Enteroptose. Verlauf der Glykosurie: von 10 Uhr 37 Min. bis 12 Uhr 30 Min. 125 ccm, 4 pCt. Zucker; von 12 Uhr 30 Min. bis 2 Uhr 30 Min. 60 ccm, 0,6 pCt. Zucker; von 2 Uhr 30 Min. bis 6 Uhr 30 Min. Zucker in Spuren vorhanden.



Tabelle XIII. Patient N. J. 1. 11. 1913.

Nr. des Versuchs	Anfang (des Versuchs)	Dauer (des Versuchs)	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Atmungszahl	Bemerkungen
1	7 Uhr 38 Min.	5 Min. 06 Sec.	5918,1	3,65	3,51	216,17	207,05	0,962	18	
2	7 Uhr 45 Min.	4 Min. 55,5 Sec.	6045,2	3,76	3,47	229,29	209,76	0,915	18	
3	7 Uhr 52 Min.	5 Min. 18 Sec.	5762,2	3,78	3,41	218,14	196,70	0,902	19	
4	9 Uhr 02 Min.	5 Min. 23 Sec.	5770,8	3,94	3,56	227,47	205,70	0,904	19	8 Uhr 15 Min. 0,20 g Phloridzin subcutan.
5	9 Uhr 09 Min.	5 Min. 00 Sec.	5855,3	4,34	3,71	254,29	217,23	0,854	18	
6	9 Uhr 15 Min.	4 Min. 36 Sec.	6458,7	4,17	3,73	269,71	240,03	0,894	18	Harn von 8 Uhr 15 Min. bis 9 Uhr 22 Min. 66 ccm. Zuckergehalt 1,8 pCt.
7	10 Uhr 15 Min.	4 Min. 51,5 Sec.	6140,3	4,27	3,98	262,50	243,02	0,930	18	9 Uhr 22 Min. bis 25 Min. 100 g Dextrose in Limonade per os.
8	10 Uhr 21 Min.	5 Min. 2,5 Sec.	5912,7	4,29	3,83	253,73	226,77	0,894	18	
9	10 Uhr 27 Min.	4 Min. 56 Sec.	6020,4	4,44	4,02	267,36	241,83	0,904	20	Harn von 9 Uhr 25 Min. bis 10 Uhr 32 Min. 200 ccm. Zuckergehalt 1,5 pCt.

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	221,2	204,8	0,926
II	250,49	220,98	0,884
III	261,20	237,21	0,909

Einfluss des Zuckers auf den respiratorischen Quotienten in der 3. Stunde nach der Phloridzininjection (0,2 g). Ergebnis: keine Erhöhung.

Patient N. I., 17 Jahre alt, von mittlerer Statur, Gewicht ungefähr 45 kg, litt an chronischer fieberloser Blinddarmentzündung. Verlauf der Glykosurie: in der 3. Stunde nach der Injection 90 ccm Harn, 1,5 pCt. Zucker; in der 4. Stunde 57 ccm Harn, 0,35 pCt. Zucker; in der 5. und 6. Stunde 86 ccm, 0,1 pCt. Zucker; später war Zucker auch in Spuren nicht mehr nachweisbar.

Tabelle XIV. Patient N. J. 17. 11. 1913.

Nr. des Versuchs	Anfang (des Versuchs)	Dauer (des Versuchs)	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Atmungszahl	Bemerkungen
1	8 Uhr 02 Min.	5 Min. 36,5 Sec.	5191,0	3,95	3,44	205,34	178,81	0,871	17	
2	8 Uhr 12 Min.	5 Min. 54 Sec.	5127,5	4,21	3,39	216,04	173,90	0,805	20	
3	8 Uhr 19 Min.	6 Min. 07 Sec.	5034,4	4,30	3,58	216,50	180,36	0,833	16	

Tabelle XIV (Fortsetzung).

Periode d. Vers.	Nr. des Versuchs	Anfang (des Versuchs)	Dauer (des Versuchs)	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Atmungszahl	Bemerkungen
II	4	9 Uhr 15 Min.	4 Min. 58 Sec.	5734,7	4,33	3,86	248,45	221,22	0,890	17	8 Uhr 28 bis 29 Min. 100 g Dextrose [illegible] Limonade. 8 Uhr 34 Min. 0,20 g [illegible]zin subcutan. Harn von 8 Uhr [illegible] 9 Uhr 05 Min. 70 ccm, Zuckergehalt [illegible] Harn von 9 Uhr 05 Min. bis 9 Uhr [illegible] 100 ccm, Zuckergehalt 1,65 pCt.
	5	9 Uhr 25 Min.	5 Min. 14 Sec.	6171,7	4,10	3,97	253,39	245,13	0,967	17	
	6	9 Uhr 32 Min.	4 Min. 53,5 Sec.	5615,4	4,47	3,96	251,00	222,47	0,886	16	

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	212,63	177,69	0,836
II	250,95	229,61	0,914

Einfluss des Zuckers auf den respiratorischen Quotienten bei gleichzeitiger Phloridzininjection (0,2 g). Ergebnis: kleinere Erhöhung als ohne Phloridzin.

Verlauf der Glykosurie: in der 2. Stunde 150 ccm, 1,7 pCt. Zucker; Harn in der 3. Stunde verloren; in der 4. Stunde 75 ccm, 2,5 pCt. Zucker; in der 5. Stunde Zucker in Spuren vorhanden; in der 6. Stunde Zucker im Harn nicht nachweisbar.

Tabelle XV. Patient N. J. 5. 11. 1913.

Periode d. Vers.	Nr. des Versuchs	Anfang (des Versuchs)	Dauer (des Versuchs)	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Atmungszahl	Bemerkungen
I	1	8 Uhr 01 Min.	5 Min. 30 Sec.	5441,1	4,05	3,36	220,61	183,11	0,830	20	
	2	8 Uhr 08 Min.	5 Min. 28 Sec.	5469,3	4,44	3,42	243,01	186,94	0,770	18	
	3	8 Uhr 18 Min.	6 Min. 10 Sec.	5031,6	4,32	3,20	217,55	161,14	0,741	18	
II	4	9 Uhr 16 Min.	5 Min. 15,5 Sec.	5889,5	4,18	3,68	246,46	216,82	0,880	18	8 Uhr 28 Min. bis 29 Min. 100 g [illegible] per os in Limonade.
	5	9 Uhr 23 Min.	5 Min. 03 Sec.	6003,3	4,19	3,74	251,63	224,44	0,892	17	
	6	9 Uhr 30 Min.	5 Min 13 Sec.	5843,7	4,32	3,71	252,34	216,98	0,860	19	

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	227,08	177,06	0,780
II	250,14	219,41	0,877

Einfluss des Zuckers auf den respiratorischen Quotienten. Ergebnis: starke Erhöhung.

Harn war in beiden Perioden zuckerfrei.



Tabelle XVI. Patient K. J. 14. 3. 1914.

Nr. des Versuchs	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Atemvolumen pro Minute ccm	O_2-Abnahme in d. Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in d. Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Atmungszahl	Bemerkungen
1	8 Uhr 01 Min.	5 Min. 37 Sec.	—	3,52	3,17	—	—	0,899	18	
2	8 Uhr 08 Min.	6 Min. 03 Sec.	—	3,92	4,34	—	—	0,851	18	
3	8 Uhr 15 Min.	6 Min. 16 Sec.	—	3,96	3,25	—	—	0,821	18	
4	9 Uhr 28 Min.	6 Min. 20 Sec.	—	3,97	3,23	—	—	0,788	16	8 Uhr 35 Min. bis 48 Min. 0,50 g Phloridzin subcutan.
5	9 Uhr 39 Min.	6 Min. 53 Sec.	—	4,21	3,18	—	—	0,754	15	
6	9 Uhr 48 Min.	6 Min. 18 Sec.	—	3,95	3,09	—	—	0,784	16	Harn von 8 Uhr 35 Min. bis 9 Uhr 54 Min. 160 ccm, 2,7 pCt. Zucker.
7	10 Uhr 55 Min.	6 Min. 00 Sec.	—	3,82	3,32	—	—	0,870	17	9 Uhr 58 Min. bis 10 Uhr 04 Min. 100 g Dextrose per os in Limonade.
8	10 Uhr 02 Min.	6 Min. 2,5 Sec.	—	3,54	3,09	—	—	0,873	18	Harn von 9 Uhr 58 Min. bis 10 Uhr 45 Min. 60 ccm, 6,4 pCt. Zucker.
9	11 Uhr 10 Min.	5 Min. 38,5 Sec.	—	3,49	2,99	—	—	0,858	19	Harn von 10 Uhr 45 Min. bis 11 Uhr 16 Min. 26 ccm, 8,1 pCt. Zucker.

Periode des Versuchs	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$
I	—	—	0,857
II	—	—	0,775
III	—	—	0,867

Einfluss des Zuckers auf den respiratorischen Quotienten in der 3. Stunde nach der Phloridzininjection (0,5 g). Ergebnis: nach der Phloridzininjection sinkt der Quotient, nach Verabreichung des Zuckers erreicht er die ursprünglichen Werte wieder, wird aber nicht höher.

Verlauf der Glykosurie: in den folgenden Stunden ein paar Procent Zucker, nach 12 Stunden Zucker nicht nachweisbar.

Um das Ergebnis unserer Experimente kurz zu deuten, gehen wir von der von vielen Forschern festgesetzten und aus der Literatur allgemein bekannten Tatsache aus, dass der respiratorische Quotient schon kurze Zeit nach der Aufnahme von Traubenzucker eine starke Erhöhung zeigt, wovon wir uns übrigens auch selbst während unserer Versuche überzeugen konnten (Tabelle VIII, XV). Der Quotient steigt später noch weiter, der Grad der Erhöhung hängt auch von der Menge des Zuckers und von der Form der Anwendung ab.

Durch subcutane Einführung von Phloridzin wird die Verbrennung des Traubenzuckers vermindert, eingeschränkt bzw. ganz aufgehoben. Der Grad der Wirkung hängt von der Menge des Phloridzins und von dem zwischen der Anwendung des Phloridzins und Traubenzuckers vergangenen Zeitintervall ab.

Wenn das Phloridzin in genügender Quantität gegeben wurde (beim Hunde 20—40 cg pro Kilogramm Körpergewicht) und wenn die Anwendung des Traubenzuckers $1^1/_2$—2 Stunden nach der Phloridzininjection erfolgte, wodurch zur Entwicklung der Phloridzinwirkung Zeit gelassen wurde, dann war die Verbrennung des Zuckers gänzlich aufgehoben (Tabelle I, II, IV, XIII). In einem Falle (Tabelle III) erfolgte die Injection des Traubenzuckers 10 Stunden nach der Phloridzininjection. Die Phloridzinwirkung war auch hier völlig: das Steigen des respiratorischen Quotienten nach der Injection von Traubenzucker trat auch hier nicht ein. In einem anderen Falle (Tabelle IV) wurden die respiratorischen Untersuchungen nach Anwendung von Phloridzin und Traubenzucker prolongiert durch mehrere Stunden hindurch fortgesetzt, um zu sehen, ob sich vielleicht nicht nach Stunden die Verbrennung des Zucker nachweisen liesse; das Resultat war negativ.

Bei gleichzeitiger Anwendung wurde das Steigen des Quotienten und daher auch die Zuckerverbrennung vermindert, im Vergleiche zur Erhöhung des Quotienten bei Anwendung derselben Menge des Traubenzuckers ohne Phloridzin (Tabelle V, VI, VII, XIV); das ist leicht verständlich, wenn wir bedenken, dass noch vor der vollen Phloridzinwirkung, während seiner Einwirkung, ein nicht unbeträchtlicher Teil des Traubenzuckers, besonders bei subcutaner Injection, in die Circulation gelangen und verbrennen konnte. Wenn das Phloridzin nach der Injection des Traubenzuckers injiciert wurde (Tabelle VIII), dann stieg der unter der Wirkung des Traubenzuckers erhöhte Quotient nach eingetretener Phloridzinwirkung nicht weiter und erreichte nicht den Grad, welchen er ohne Phloridzin erreicht hätte.

Eine kleinere nicht genügende Dosis des Phloridzins hebt die Verbrennung des Traubenzuckers nicht vollständig auf. Entscheidend zeigten das die am Menschen gemachten Experimente. Bei einer Dosis von 2 cg (Tabelle XII) blieb die vermindernde Wirkung des Phloridzins auf die Verbrennung des Traubenzuckers ganz aus; von einer Dosis von 20—50 cg sahen wir (Tabelle XIII, XVI) eine ausgesprochene Wirkung. Die Betonung dieses Umstandes ist umso wichtiger, da wir nur durch die Grösse der angewandten Dosis imstande sind, von den zwei Hauptcomponenten der Phloridzinwirkung die eine oder die andere gelten zu lassen (Glykosurie oder Störung der Zuckerverbrennung). Nach den Untersuchungen von Galambos und Weber[1]) kann man die diabetische Hyperglykämie schon durch kleine Dosen von Phloridzin vermindern, ohne Zweifel mit Hilfe der Phloridzinglykosurie; wir können daher das Phloridzin in so minimalen Dosen als ein therapeutisches Mittel anwenden, in welchem der andere wesentliche Teil der Phloridzinwirkung, das ist die die Traubenzuckerverbrennung herabsetzende oder aufhebende Componente, noch gar nicht zur Wirkung gelangt. Denn, obzwar das Phloridzin das wesentlichste Symptom der diabetischen Stoffwechselstörung durch die Hemmung der Zuckerverbrennung nachahmt, können wir doch durch seine kleinen Dosen

1) Galambos und Weber, Ueber die Beeinflussung der diabetischen Hyperglykämie durch Phloridzin. (Noch nicht erschienen.)



mit Hilfe der vermehrten Durchlässigkeit der Nieren für Zucker die Hyperglykämie verringern, ohne dabei gleichzeitig den Grad der gestörten Zuckerverbrennung zu vermehren.

Dass das Ausbleiben des Steigens des respiratorischen Quotienten nicht auf einem grossen Zuckerverlust des Organismus, auf der Phloridzinglykosurie, kurz auf Mangel an disponiblem Traubenzucker beruht, ist daraus ersichtlich, dass bei Verabreichung grösserer Phloridzindosen (20—40 cg pro Kilogramm) die Glykosurie tagelang dauern und mehr als 24 Stunden auf dem Höhepunkt bleiben kann, und während die mit dem Harn in den Stunden der respiratorischen Untersuchungen, also im Anfang der Glykosurie, ausgeschiedene Menge des Traubenzuckers nür 1—2 pCt. der gesamten Zuckermenge beträgt, kann im Blute und in den Gewebssäften so viel Zucker zur Verfügung der Oxydation stehen, dass die Ursache der ausgebliebenen Zuckerverbrennung keinesfalls im Mangel an Zucker bzw. in der Glykosurie zu suchen ist, sondern, wie aus unseren Untersuchungen ersichtlich, in der Aufhebung der Zuckerverbrennung. Die Untersuchung der in den einzelnen Perioden gesammelten Harnportionen und die am Ende der Experimente ausgeführten Blutzuckerbestimmungen bewiesen das unzweifelhaft.

Die Untersuchung des Harnes (beim Tiere durch Katheter genommen) zeigte nämlich immer eine schwere Glykosurie, deren Intensität nach der Application des Traubenzuckers noch zunahm; da aber die Menge des ausgeschiedenen Harnes wenig betrug, war die absolute Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Zuckers auch gering.

Dass der Blutzucker nach so reichlicher Anwendung von Traubenzucker auch unter voller Phloridzinwirkung mindestens normale, oft erhöhte und nach Exstirpation der Nieren — bei Ausschliessung der Phloridzinglykosurie — in beträchtlichem Masse erhöhte Werte zeigt, konnte, abgesehen von unseren Experimenten (Tabelle III, IV), der eine von uns (G.) durch seine bei Kaninchen aus anderen Gründen in ähnlicher Richtung gemachten Untersuchungen reichlich beweisen. Darüber, dass das Ausbleiben des Steigens des respiratorischen Quotienten nicht die Folge der Phloridzinglykosurie und des dadurch verursachten Zuckerverlustes war, haben uns diejenigen Experimente mit voller Sicherheit Auskunft gegeben, in denen die Nieren exstirpiert wurden[1]). (Tabelle IX, X.) Nach der Nierenexstirpation kann keine Phloridzinglykosurie eintreten, daher spricht das Ausbleiben der Verbrennung des dem phloridzinierten Organismus gegebenen Traubenzuckers nach völliger Ausschliessung der obenerwähnten Möglichkeit noch beweisender, wir möchten sagen mit voller Sicherheit dafür, dass das Ausbleiben des Steigens des Quotienten nicht auf der Phloridzinglykosurie, sondern auf der Aufhebung der Zuckerverbrennung beruht.

---

1) Bei diesen Experimenten haben wir die von Tangl in seiner Arbeit über „Die Arbeit der Nieren und die ‚specifisch-dynamische‘ Wirkung der Nährstoffe“ betonten Cautelen strengstens eingehalten.

Nach der Nierenexstirpation fängt nämlich der respiratoriche Quotient langsam an zu steigen, aber erst nach $3^1/_2$—4 Stunden, weshalb wir unsere Experimente 3—$3^1/_2$ Stunden nach der Nierenexstirpation beendeten.



Ein Experiment (Tabelle XI) erbrachte auch darüber Beweis, dass die nach Nierenexstirpation eintretende kleine Erhöhung des Quotienten nicht gross genug ist, um die Verbrennung des nach der Nierenexstirpation gegebenen Traubenzuckers, welche sich durch weiteres beträchtlicheres Steigen des respiratorischen Quotienten kundgibt, dem Nachweis entziehen zu können.

Wie es aus unseren Experimenten hervorgeht, können wir durch Phloridzin einen der diabetischen Störung der Zuckerverbrennung ähnlichen Zustand hervorbringen. Der Unterschied liegt nur darin, dass für den beim Diabetes mellitus durch die Störung der Zuckerverbrennung im Blute in grösserer Menge angehäuften Blutzucker die Durchlässigkeit der Nieren eine normale ist, weshalb die diabetische Glykosurie nur bei erhöhten Blutzuckerconcentrationen, bei 0,15—0,20 pCt., auftritt, bei welcher Concentration wir auch unter anderen Umständen, nach reichlicher Kohlehydrataufnahme sogar unter physiologischen Umständen, Glykosurie beobachten können; dagegen wird beim Phloridzindiabetes für den in seiner Verbrennung gestörten Zucker die Zuckerdurchlässigkeit der Nieren, durch eine spezifische Beeinflussung durch Phloridzin, pathologisch vermehrt; die Glykosurie tritt bei normalen, sogar bei niedrigen Blutzuckerconcentrationen ein.

Aber das Ausbleiben des Steigens des respiratorischen Quotienten ist keine secundäre Folge der Glykosurie; primär ist die Oxydationsunfähigkeit, denn das ist ja auch nach Nierenexstirpation, also ohne Glykosurie, nachweisbar; die Glykosurie selbst beruht vielleicht auf einer pathologisch vermehrten Ausscheidung des durch das Phloridzin specifisch beeinflussten Zuckers durch die Nieren: ein Zeichen dieser Beeinflussung ist vielleicht die verloren gegangene Oxydationsfähigkeit.

Nach diesen Ausführungen kann der wirklich renale Ursprung des von Galambos beschriebenen Diabetes renalis und seine berechtigte Abgrenzung vom Diabetes mellitus als mehr erwiesen betrachtet werden, wie vor unseren Untersuchungen, obzwar die Aufhebung der Zuckerverbrennung bei beiden vorhanden ist. Eine Störung der Zuckerverbrennung kann daher als differentialdiagnostisches Moment zwischen Diabetes mellitus und renalis nicht verwertet werden.

Die Oxydationsunfähigkeit ist ein gemeinsamer Zug des Diabetes mellitus und renalis, richtiger des Diabetes mellitus und des Phloridzindiabetes, und daher ist eine scharfe Trennung beider Krankheitsformen weniger berechtigt, wie wir es bisher glaubten. Der Unterschied liegt nicht in der Aufhebung oder im Vorhandensein der Zuckerverbrennung, sondern ist in der Zuckerdurchlässigkeit der Nieren gegeben.



XXVI.

Weitere Schritte zur Gleichmässigkeit der officinellen Digitalispräparate.

Von

Dr. **Focke** (Düsseldorf).

(Mit 1 Abbildung und 1 Curve im Text.)

Ebenso wie von mir im vorigen Jahre über die Fortschritte berichtet worden ist, die das vorhergegangene Triennium auf dem Wege zur physiologischen Gleichmässigkeit der officinellen Digitalispräparate gebracht hat, möchte ich jetzt diejenigen Arbeiten besprechen, die mir seit dem Frühjahr 1913 in derselben Hinsicht als bemerkenswert erschienen sind. Im Zusammenhang damit soll eine weitere Gruppe meiner eigenen Untersuchungen folgen.

I. Veröffentlichungen aus dem letzten Jahre.

a) Heinz.

Professor R. Heinz, Vorstand des pharmakologischen Instituts der Universität Erlangen, hat die fortlaufende physiologische Prüfung der von der chemischen Fabrik E. Merck (Darmstadt) in den Handel gebrachten Digitalispräparate übernommen. Er selbst legt dar, in welcher Art er die Prüfungen vornimmt und welchen Nutzen er sich davon verspricht[1]). Vieles von seinen Ausführungen wird Jeder, der sich mit diesen Dingen beschäftigt hat, unterschreiben. So stimme auch ich z. B. gerne zu, wenn er meine Methode zur Prüfung gleichartiger galenischer Präparate (z. B. von Digitalisinfusen verschiedener Herkunft) für geeignet hält, nicht aber zur Wertbestimmung von Digitaliskörpern jeder Art. Schon in meiner vorjährigen Veröffentlichung habe ich nachgewiesen, dass meine bisherige Methode mit Injection eines 10 proc. Infuses in der Menge von $^1/_{50}$ des Froschgewichtes zwar einen für alle praktischen und wissenschaftlichen Zwecke hinreichend genauen Valor der Digitalisblätter gibt (nur nicht, wenn dieser Valor ausnahmsweise geringer ist als der für die Praxis zu niedrige Wert 3,3); dass aber bei ausnahmsweise geringeren Werten (wenn man auf ihre genauere Feststellung noch Gewicht legt) und ebenso bei Reinpräparaten die Mindestdosenmethode herangezogen werden müsse. Ich hebe das hier nochmals hervor, weil dadurch ein früherer Satz von mir geändert wird[2]). Wertbestimmungen vom Gitalin

1) Im Supplement zu Mercks Jahresbericht 1912. Darmstadt 1913.

2) Arch. d. Pharmacie. 1910. 248. S. 348 unter d.



und Digitalinum verum nach der Mindestdosenmethode sind von mir im vorigen Jahr in dieser Zeitschrift veröffentlicht worden[1]).

Leider zieht nun Heinz aus seinen Feststellungen nicht den daraus hervorgehenden Schluss, dass eben keine Methode für alle Zwecke brauchbar ist. Den Standpunkt des Amerikaners Houghton, dem Heinz folgt, kann ich nicht teilen. Die Houghtonsche schematische Nebeneinanderstellung der bei den verschiedenartigsten Präparaten gewonnenen Werte ist nicht zu billigen[2]). Der klinische Wert eines beliebigen Digitalispräparates darf nicht nach der Mindestgabe bemessen werden, in der es beim Frosch eine bestimmte Herzwirkung ausübt. Heinz gibt auf S. 19 als Beispiel eine kleine Tabelle derjenigen Dosen, die er vom g-Strophanthin, Digitalinum verum oder den Fol. Digitalis als äquivalent mit 0,3 mg Digitoxin in einem Krankheitsfalle als Einzelgabe verordnen würde! Darauf wird hoffentlich kein Kliniker weiter bauen. Wir kämen damit auf dasselbe Gleis, das Gottlieb vor etwa 6 Jahren mit seinen therapeutischen Froscheinheiten legen wollte[3]). Es ist heute wohl allerseits verlassen worden, auch von Gottlieb selbst. Denn er sagt jetzt: „Nur qualitativ Gleichartiges kann durch die Auswertung in quantitativer Beziehung verglichen werden“[4]).

Der Kliniker weiss, in welcher Dosis er g-Strophanthin intravenös zu geben hat, ferner, dass er davon per os grössere Dosen geben müsste, und dass alle diese Dosen in keinem festen Verhältnis zur Dosis der Digitalisblätter wegen ihrer qualitativ abweichenden Wirkung stehen. Und soweit er diese Kenntnis noch nicht ausreichend besitzt, erwirbt er sie am Krankenbett durch weitere Erprobung der Indicationen und durch Beachtung der Individualitäten. Was der Arzt auf diesem Gebiet von der Pharmacie fordert, ist nur die Gleichmässigkeit, sei es des Strophanthins oder die der officinellen Folia Digitalis. Ob das g-Strophanthin beim Frosch 1500- oder 2500 mal stärker wirkt als ein bestimmtes Blätterinfus, das ist zwar für Laboratoriumszwecke interessant, aber für den Arzt sind solche Zahlen nicht nur überflüssig, sondern geradezu irreführend.

Zustimmen muss man Heinz, wenn er wünscht, für jedes Präparat die Dosen aufzufinden, die am Frosch einerseits in der kürzesten Zeit, andererseits noch in der schwächsten Dosis den Herzstillstand hervorrufen; ferner, wenn er jedes Präparat auch an Warmblütern prüft, z. B. an Mäusen per os (auf die Dosis lethalis), an Kaninchen (auf den Blutdruck) und an Katzen sowohl intravenös wie auch per os (letzteres hinsichtlich der örtlichen Magenwirkung). Auf diese Weise könnte für jedes Präparat, wie ich sagen möchte, ein pharmakologisches „Signalement“ aufgestellt werden. Aber gerade aus den Abweichungen, die sich hierbei zeigen, geht klar hervor, dass die quantitative Messung, die für Präparate

1) Focke, Die Weiterentwicklung der physiologischen Digitalisprüfung. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 14.

2) Vgl. Arch. d. Pharmacie. 1910. 248. S. 369.

3) Vgl. meinen Einspruch in der Med. Klinik. 1909. Nr. 27. S. 1007.

4) Med. Klinik. 1913. Nr. 50. S. 2065.



der einen Art passt, nicht gleichzeitig auch den richtigen Massstab abgibt für Präparate einer andern Untergruppe. Für Digitalin, Digitoxin und Strophanthin ist sicher die Mindestdosenmethode die beste; für Digitalisblätter ist eine ziemlich kurzzeitige am geeignetsten; für die Dialysate passt ebenfalls eine solche mit Benutzung von etwas längeren Zeiten; stark glycerinhaltige Producte, wie das Digalen, können am Frosch überhaupt nicht richtig gemessen werden. Eine einheitliche Methode für alle, oder ein gemeinsames Mass für alle Digitalispräparate kann es nicht geben.

Nebenbei besagt der Magenversuch an der Katze auch noch nicht, dass der Magen des Menschen auf das Medicament ebenso positiv oder negativ reagieren müsse. Digitalisblätter, die bei der Katze Brechen erregen, werden in therapeutischer Dosis vom Menschen anstandslos vertragen. In dem soeben gedachten Signalement würden die klinischen Beobachtungen doch immer den wichtigsten Platz einnehmen.

Die von mir seit Jahren hervorgehobenen Unterschiede, die die Frösche mit der Jahreszeit und Witterung in ihrer Reactionsfähigkeit zeigen, wurden früher im allgemeinen unterschätzt, werden jetzt aber von Heinz für auffallend gross gehalten. Er veranschlagt die Dosis von g-Strophanthin, die zur gleichen Wirkung führt, beim „Winterfrosch" auf 0,005 mg, beim „Sommerfrosch" auf 0,025 mg, also auf das Fünffache! Er meint, es müsse ein internationales Abkommen darüber getroffen werden, welche der beiden Reactionen zur Messung gelten solle; dann sollten z. B. alle Zahlen dem Sommerfrosch als dem normalen angepasst werden. Hiergegen möchte ich zunächst bemerken, dass die Tiere der beiden Jahreszeiten sich doch nicht so schroff gegenüberstehen; denn auch im Sommer reagieren sie ja manchmal wie im Winter. Dazu kommt Folgendes: Die gute Reactionszeit im Winter dauert von October bis März; und sie umfasst noch den April, wenn man, wie es anscheinend immer möglich ist, dann frischgefangene Tiere bekommt[1]). Das sind zusammen 7 Monate. Dagegen sind im Juni und Juli kaum Frösche zu erhalten, so dass für den Sommer nur die 3 Monate Mai, August, September in Betracht kommen. Es wäre nun unpraktisch, die Tiere gerade aus der viel kürzeren Zeit der schlechteren Reaction als normal zu betrachten. — Vielmehr sollten die Prüfungen möglichst alle bei einer guten mittleren gleichmässigen Reactionsfähigkeit ausgeführt werden. Die jedesmalige Controlle darüber an einem Testpräparat ist ja ohnehin unerlässlich. Dass man die Einstellung auf mittlere Reaction im Winter ausreichend in der Hand hat, ist von mir schon gezeigt worden; ich komme unten noch darauf zurück (IIa). In den erwähnten drei Sommermonaten die mittlere Reactionsfähigkeit zu erzielen, wird gewiss auch bald gelingen.

Ein kleines Missverständnis möchte ich nicht unberichtigt lassen. Heinz nimmt an, ich wolle die Reactionsfähigkeit nach der Zahl der Herzschläge einstellen. Nein, mir dient nur die Wirkung des injicierten Testpräparates zur Controlle. Nebenbei ist die Beobachtung der Herzfrequenz auch von Interesse und kann immerhin zur gleichen Jahreszeit die Controlle vor den Injectionen erleichtern.

1) Mein vorjähriger Satz (l. c. S. 42), dass Versuche im April und Mai unzweckmässig seien, bezog sich auf Tiere, die in der Gefangenschaft überwintert waren.



b) Tschirch.

An zweiter Stelle möchte ich den Vortrag anführen, den Prof. A. Tschirch (Bern) auf der letzten Naturforscherversammlung gehalten hat[1]). Er hat die Tatsachen, die über die wichtige Tätigkeit der Enzyme in der lebenden Pflanze und auch in den von ihr abgetrennten Pflanzenteilen heute bekannt sind, übersichtlich zusammengestellt. Es geht daraus hervor, dass die Enzyme zwar in ihrem chemischen Aufbau noch nicht näher bekannt sind, dass sie aber jedenfalls sämtlich colloidalen Charakter haben. In ihrer Wirkung besteht eine weitgehende Specificität.

Obgleich die Vorgänge, die sich an den therapeutisch wirksamen Substanzen der Digitalisblätter vollziehen, von Tschirch nicht besonders erwähnt werden, so kann man aus seinen allgemeinen Darlegungen doch entnehmen, dass die Digitalisglukoside (und wahrscheinlich die einen in der einen Weise, andere auf andere Weise) zunächst von gewissen Enzymen, den Glykosidasen, gespalten werden, und dass dann die vom Zuckerrest abgespaltenen Aglukone durch andere Enzyme, die Oxydasen, oxydiert werden.

Von praktischer Bedeutung ist das, was er über den Einfluss der Temperatur auf die Enzyme mitteilt. Er sagt zwar (S. 492): „Das Trocknen allein stabilisiert die Droge nicht"; aber das bezieht sich nur auf ein Trocknen unter 70—80° C. Während die Enzyme bei 30—40° am kräftigsten wirken, werden sie bei 70—100°, oder im allgemeinen bei 80° C unwirksam, inactiv. Und hierdurch wird die Droge tatsächlich „stabilisiert". Demnach trifft jedenfalls die bei der Herstellung der titrierten Digitalisblätter empirisch längst angewandte Temperatur von etwa 80° oder etwas darüber genau das Richtige. In den so zubereiteten gepulverten Folg. Dig. titr. sind die chemischen Vorgänge aufgehoben; es können deshalb nachher keine Wertverluste mehr eintreten. Daraus folgt auch, dass andere, über das scharfe Trocknen bei 80° hinausgehende künstliche Beeinflussungen, wie sie Winckel gebraucht, überflüssig sind; vielleicht schaden sie sogar.

c) Holste.

Von A. Holste, der sich schon in Strassburg unter Schmiedeberg um die Lösung von Digitalisfragen verdient gemacht hat, ist jetzt aus dem pharmakologischen Institut in Jena eine hierher gehörige Veröffentlichung erschienen[2]). Er hat bisher diejenige Untersuchungsmethode bevorzugt, die das isolierte und in den Kreislauf des Williamschen Apparates eingeschaltete Froschherz benutzt, eine Einrichtung, die von Holste selbst noch verbessert wurde. Als Nährflüssigkeit, der das zu prüfende Präparat hinzugefügt wird, brauchte er „eine Mischung von einem Teile defibrinierten Rinderblutes mit zwei Teilen 0,79 proc. Kochsalzlösung". Nach den Erfahrungen des Strassburger pharmakologischen Institutes[3]) betrachtet er,

1) Die Enzyme in ihrer Bedeutung für die Pharmakognosie. Verhandl. d. Ges. Deutscher Naturf. u. Aerzte. Leipzig 1914. II. Teil. 1. Hälfte. S. 480.

2) Zur Wertbestimmung von Herzmitteln. Diese Zeitschr. 15. Bd. S. 1—24.

3) Vgl. auch M. Gorfein, Ueber das Verhalten des Herzens von Rana temporaria und Rana esculenta unter der Einwirkung der Stoffe der Digitalisgruppe. Strassburg i. E. 1911. S. 12. In dieser Dissertation werden übrigens nur Versuche mit g-Strophanthin besprochen.



ebenso wie ich dies für die Digitalisversuche am ganzen Tier gefunden hatte, auch für die am isolierten Herzen in Deutschland die Temporarien als die ausschliesslich geeignete Froschart. Wer solche Versuche anstellt, sollte sich daher nur auf Temporarien einrichten, und wenn diese in geeigneter Beschaffenheit auch durch Ferntransport nicht zu erlangen sind, lieber die Versuche aufschieben als sich durch Esculenten zu irrigen Schlüssen führen zu lassen.

Zunächst stellt Holste die Reactionszeiten zusammen, die von Schmiedeberg und ihm selbst an den Proben Fol. Digit. A und B beobachtet waren. Diese waren 1909 von Caesar und Loretz an das Kaiserliche Gesundheitsamt abgegeben worden und sollten nach einer früheren Prüfung von mir gleich stark sein. Wenn man den Durchschnitt der am Williamschen Apparat bei A gefundenen Zeiten ausrechnet, so waren es 20 Minuten, bei B $24^1/_2$ Minuten. Mit Infusen, die nach meiner kürzeren Methode hergestellt und somit etwas schwächer waren, hatte er 38 und 46 Minuten erhalten[1]). Es mag also ein geringer Wertunterschied vorhanden gewesen sein. Er lässt sich zum Teil auf den Fehlerspielraum zurückführen, der damals noch ein wenig grösser war als heute; eine völlige Aufklärung der Differenz ist nicht mehr möglich. Jedenfalls hatte jener Befund ja keinen Bezug auf die Folia titrata, die eine gleichmässige Mischung der als gut befundenen Ernteerträge darstellen und den gleichbleibenden Normalwert besitzen.

Erwähnenswert ist es, dass Holste bei diesen Versuchen keinen Unterschied gefunden hatte zwischen den Herzen von unmittelbar dem kühlen Ranarium entnommenen Tieren und solchen, die vor der Prüfung 1—2 Tage lang bei 19—20° C aufbewahrt worden waren[2]). Man muss sich eben vorstellen, dass die isolierten Herzen schon während der Vorbereitung zum Versuch von der Temperatur der umgebenden Zimmerluft ausreichend beeinflusst worden sind.

Holste führt nun, an Schmiedeberg anknüpfend, aus, dass man zur Messung eines Herzmittels sich „Correlationswerte“ schaffen könne durch die Feststellung, welche Mengen der zu prüfenden Substanz und eines chemisch wohl charakterisierten Körpers einander entsprechen, wenn man als Vergleichsobject die Zeit benutzt, innerhalb deren beiderseits der Ventrikelstillstand erfolgt (S. 7). Selbstverständlich ist es dabei nötig, dass beide Untersuchungen immer „zu gleicher Zeit und an demselben Froschmaterial ausgeführt werden“. Als chemisch reine Körper wählte er das g-Strophanthin-Thoms (von der chemischen Fabrik Güstrow), das Combé-Strophanthin (von C. F. Böhringer & Söhne) und das Cymarin (der Farbenfabriken vorm. Bayer & Co.).

Da man für das jeweils benutzte Reinpräparat und für die zu prüfende Substanz meistens nicht die ganz gleiche Reactionszeit erzielen kann, so muss aus den Zeitdifferenzen der gesuchte Wert durch Interpolation ausgerechnet werden. Darin liegt eine erhebliche Schwäche der Methode. Holste rechnet z. B. im Jahre 1911[3]) aus, dass bei

1) Arch. f. exp. Path. u. Ther. 1911. 66. S. 170.

2) Ebenda. S. 170.

3) Ebenda. S. 163.



0,050 bis 0,075 mg g-Strophanthin im Apparat die Differenz von einer Minute einem Unterschied von 0,00227 mg entspricht; aber bei 0,075 bis 0,100 mg entspricht 1 Minute einem Unterschied von 0,00625 mg, d. h. fast dem Dreifachen. Man muss also sagen: die Teilstücke des angelegten Massstabes sind abwechselnd viel zu gross oder viel zu klein. — Bei seiner jetzigen Darlegung erheben sich ähnliche Bedenken. Sogleich bei der ersten Berechnung der äquivalenten Werte (S. 9) bestimmt er 0,1 mg g-Strophanthin als entsprechend = 0,03765 mg k-Strophanthin; aber 0,2 mg g-Strophanthin findet er nicht etwa entsprechend der ungefähr 2fachen Menge, sondern = 0,1710 mg k-Strophanthin, d. h. = etwa der $4^1/_2$ fachen Menge. — Hierdurch kommt auch das Folgende. Wenn man aus der soeben gegebenen Gleichung (0,1 mg g-Strophanthin = 0,03765 mg k-Strophanthin) umgekehrt diejenige Menge g-Strophanthin sucht, die gleich 0,1 mg k-Strophanthin entsprechen würde, so erhält man etwa 0,26 mg. Holste errechnet aber aus den beobachteten Minutenzahlen 0,14674 mg, d. h. fast die Hälfte. Unter diesen Umständen sind alle Interpolationen nur sehr gewagte Vermutungen.

Wenn eine Wertbestimmungsmethode am isolierten Herzen gefunden werden kann, was ich einstweilen noch für möglich halte, so ist die heutige doch vom Ziel der praktischen Brauchbarkeit noch weit entfernt. Ob darin ein Fortschritt erreicht werden könnte durch die von Weizsäcker an der medicinischen Klinik in Heidelberg[1]) versuchte elektrische Regelung der Herzfrequenz, bedarf der weiteren Erprobung. Vor allem müsste der Gedanke aufgegeben werden, dass man mit Hilfe eines Reinpräparates, z. B. des g-Strophanthins, alle Präparate der ganzen Digitalisgruppe messen könnte. Zur Messung der Digitalisblätter sind jedenfalls nur constante Digitalisblätter brauchbar.

Auf Einzelheiten der von Holste gewonnenen Resultate möchte ich nicht eingehen, weil eine genügende Zahl einwandfreier Tatsachen, die damit verglichen werden könnten, mir nicht bekannt sind.

d) Kiliani.

Die Chemie der Digitalis und ihre physiologische Prüfung müssen einander ergänzen. Der gegenwärtig gründlichste Kenner und Bearbeiter der Digitalischemie, H. Kiliani in Freiburg i. Br., hat die Entdeckung des Gitalins durch F. Kraft im Jahre 1912[2]) als triftigen Anlass zu weiteren Untersuchungen und als Ausgangspunkt zu 2 Veröffentlichungen genommen, deren hauptsächliche Ergebnisse auch in diesem Zusammenhang angeführt werden müssen.

In der ersten dieser Arbeiten war zunächst für mich Folgendes von Interesse. Ich hatte die Fragen aufgestellt (l. c. S. 272): durch Mitwirkung welchen indifferenten Körpers x das Gitalin im Infus um soviel besser gelöst werde und bleibe als im Wasser? und ob vielleicht das wasserunlösliche Reindigitoxin mit Hilfe desselben indifferenten Körpers zum

1) Ueber die Abhängigkeit der Strophanthinwirkung von der Intensität der Herztätigkeit. Arch. f. exp. Path. u. Ther. 1913. 72. S. 282—294.

2) Vgl. meinen Auszug 1913. l. c. S. 272 und 279.



Teil in das Infus übergehe? — Darauf antwortet Kiliani[1]), dass tatsächlich das Reindigitoxin im wässerigen Auszug enthalten ist. Denn er habe es (in der von ihm als β-Digitoxin bezeichneten Form) zuerst gerade mittels Wassers aus den Blättern gewonnen! Ferner (S. 584): dasjenige, was allen sonst schwerlöslichen Activkörpern (Digitoxin, Gitalin, Anhydrogitalin) im Infus und in ähnlichen galenischen Präparaten zur bleibenden Lösung verhelfe, sei kein einzelner Körper, sondern „einfach die Summe sämtlicher Begleitstoffe", an denen natürlich das Infus besonders reich sei. — Hiernach werden einzelne Firmen, die ihr digitoxinhaltiges Specialpräparat gerne mit der Behauptung rühmten, dass in den Infusen das Digitoxin fehle, diesen Satz aus ihren Reklamen fortlassen müssen. Auch können die Autoren, die aus demselben Grunde das Infus zur physiologischen Wertprüfung für ungeeignet hielten, sich auf dieses Argument nicht mehr stützen.

Weiterhin ist es Kiliani gelungen, sein bisheriges Digitoxin (Merck) noch weiter zu reinigen. Er baut darauf einen „Entwurf" zu einer künftigen Digitalisanalyse, der nach gehörigem Ausbau zuerst wenigstens zu gewissen qualitativen Ergebnissen führen könnte (S. 569—572).

Wenn Kiliani dann sagt[2]), ich sei zu weit gegangen, als ich aus den Zahlen Krafts den Schluss zog, dass von dem früheren Digitoxin nur $^1/_5$ Reindigitoxin und $^4/_5$ Gitalin seien, so hat er mich zunächst missverstanden. Ich hatte nicht das Mercksche, sondern das Kellersche Digitoxin gemeint, dessen Herstellung man ja schon oft zu quantitativen Bestimmungen benutzt hat, das aber viel weniger rein war als das von Merck. Meine Auffassung von dem Mengenverhältnis der beiden chemischen Körper war aus der Arbeit Krafts entnommen.

Kraft hatte gesagt (l. c. S. 141): „Das . . . nach Keller erhaltene sog. Digitoxin besteht hauptsächlich aus Gitalin mit wenig Digitoxin". Ferner S. 130, die Ausbeute an Gitalin habe 0,70 pM. der Blätter betragen; und die Ausbeute an Digitoxin wurde auf S. 135 zu 0,15 pM. angegeben. Das war ein Verhältnis von 70 : 15 = 4,6 : 1.

Leider hatte aber Kraft, wie er mir nachher freundlichst schrieb, diese Angaben nicht in quantitativem Sinne gemeint. Er hatte jene 0,7 pM. Gitalin nur aus 2 maliger Blätterextraction erhalten. Als er dann aber, durch meine Folgerung angeregt, quantitativ arbeitete und die Blätter 12 mal extrahierte, erhielt er 1,50 pM. Gitalin, mehr als doppelt so viel wie vorher.

Wie unvollständig die Digitalischemie leider noch immer ist, zeigte dann die sich anschliessende Bemerkung Krafts, dass er bei der quantitativen Extraction aus den Blättern noch 1,39 pM. eines anderen amorphen wasserlöslichen Glukosids erhalten habe, das weder Digitoxin noch Gitalin sei. Obgleich auch dieses „noch nicht einheitlich" sein sollte, erschien es uns beiden wünschenswert, seinen ungefähren Wirkungswert kennen zu lernen, weshalb mir Kraft davon eine Probe zur Untersuchung am Frosch überliess.

Es handelte sich um ein weisslich-gelbes grobkörniges Pulver von bitterem Geschmack und (abweichend von den andern Digitaliskörpern) ausgesprochenem Extractgeruch. Zwei Centigramm konnten zwar nach sorgfältigem Anreiben in Wasser gelöst

1) Ueber Digitoxin und Gitalin. Arch. d. Pharm. 1913. 251. S. 580.

2) l. c. S. 569.



werden; aber die Lösung wurde nicht ganz durchsichtig; auch nach 24 Stunden und zuletzt bei einem Verhältnis von 1:2000 blieb sie noch leicht getrübt. [Kraft meinte, dies rühre von einer geringen Ausscheidung von Anhydrogitalin her[1])]. Dann erhielt ich aber aus 2 cg mit 0,5 Spiritus eine glatte Lösung, die auch nach Zusatz von Wasser bis auf 1:2000 völlig klar blieb. Bei der Prüfung am Frosch wirkten beide Lösungen gleich stark. Leider hatte ich diese Versuche bis anfangs April verschieben müssen und konnte sie nicht so weit durchführen, wie es mein Wunsch gewesen war. Doch glaube ich sagen zu dürfen, dass die Wirkungsstärke ungefähr halb so gross war wie die des Gitalins. — Ob dies nun das noch unreine Digitaleïn ist, dessen Vorhandensein, auch neben dem Gitalin, von Kiliani bestimmt angenommen wird?[2])

In seiner zweiten Publication[3]) hat dann Kiliani eine Ueberraschung gebracht durch den Nachweis, dass das „Gitalin ein Gemenge" aus mehreren wirksamen Körpern ist, nämlich aus 1. einem Hydrat, das nach Straub dem ursprünglichen Gitalin an Wirkungsstärke entspricht, 2. dem Anhydrogitalin, das nach Straub mindestens 3 mal schwächer wirkt, und 3. einem Rückstand, der nach Straub wieder stärker wirksam war. Die 3 Bestandteile unterschieden sich auch in ihrer Wasserlöslichkeit und Hydrolyse. Kiliani meint, dass der Körper Nr. 1 in ziemlich naher Beziehung zu seinem β-Digitoxin stünde. Auf jeden Fall ist in den Blättern jetzt eine ganze Reihe von Glukosiden nachgewiesen, und alle sind im Infus enthalten. — Wie Kiliani mitteilt, hatte Prof. Boehm (Leipzig) diese Gruppe von Substanzen schon vor vielen Jahren eine verschmitzte genannt; wie man sieht, verdient sie diese Bezeichnung heute noch.

e) Lehnert und Loeb.

Im pharmakologischen Institut zu Göttingen haben Lehnert (Dürkheim) und Prof. Loeb eine Reihe von Digitalispräparaten physiologisch untersucht und zwar nach der früheren Gottliebschen Methode. Sie suchten also bei Temporarien von 29—32 g diejenige Dosis auf, die gerade noch mit Sicherheit den systolischen Stillstand innerhalb 30 Minuten herbeiführte[4]). Dabei haben sie die von mir hervorgehobenen Massregeln bezüglich genügend langer Einwirkung geeigneter Temperaturen befolgt und regelmässig die Reactionsfähigkeit mit Hilfe eines Inf. Fol. Dig. titr. controlliert. Infolgedessen hatten sie „sehr brauchbare Resultate". Zum Zwecke der Vergleichung gaben sie den Fol. Dig. titr. ausdrücklich den Vorzug vor dem g-Strophanthin.

Was ihre Technik betrifft, so sehe ich an der Pipette, die sie zur Injection benutzten und die noch $^1/_{40}$ ccm abzuschätzen erlaubt, keinen Vorteil gegenüber der von mir gebrauchten Spritze, mit der noch $^1/_{100}$ ccm gemessen werden kann[5]). Auch die Einführung in den Oberschenkellymphsack „vom Mundboden aus durch den Bauchlymphsack" erscheint

1) Sehr beklagenswerterweise ist während dieser Untersuchungen Kraft seiner eifrigen Arbeit durch einen Schlaganfall entrissen worden.

2) l. c. 1913. S. 571.

3) Arch. d. Pharmacie. 1914. 252. S. 13—26.

4) Physiologische Wertbestimmungen einiger Digitalispräparate. Therapeutische Monatshefte. März 1914.

5) Vgl. Focke, l. c. 1913. S. 280.



mir als überflüssiger Umweg, da ich bei der unmittelbaren Injection oberhalb des Knies aufwärts seit Jahren kein Austreten von Flüssigkeit mehr beobachtet habe; ich benutze dazu ganz feine Nickelcanülen.

Aus den Befunden der beiden Autoren möchte ich Folgendes erwähnen. Es wurden 4 verschiedene Gläser Fol. Dig. titr. untersucht, die aus den Jahren 1910—1913 stammten. Diese zeigten alle „ungefähr denselben Wirkungswert" und zwar denjenigen, den sie haben sollten. Die Autoren betonen, dass diejenigen Präparate, die wie die Fol. Dig. titr. durch Mischung immer eine mittelkräftige Wirksamkeit besitzen, die beste Chance bieten, auf Jahre hinaus am Krankenbett gleichartig zu wirken. Ein Präparat, das etwa immer nur aus besonders starken Blättern hergestellt wäre, würde in der Mischung seiner Bestandteile weit leichter schwanken.

Ebenso entsprechen die folgenden Befunde meiner eigenen Beobachtung. Ein Glas Fol. Dig. titr., das ein Jahr lang in einem feuchten Raum offen stehen geblieben war, hatte dabei 20 pCt. an Wirkung verloren; ein anderes, das verschlossen aufgehoben war, hatte nach $3^1/_2$ Jahren noch denselben Wirkungswert.

Interessant ist das Ergebnis ihrer Prüfung an Digalentabletten. Da diese jedenfalls kein Glycerin enthalten, das ja im flüssigen Digalen den Froschversuch beeinträchtigt, so müssen die Befunde hier einwandfreier sein als bei jenem. Es fand sich, dass die Tabletten nur $^1/_4$ der deklarierten Stärke hatten. Daraus kann man, wie die Autoren sagen, „bestimmt den Schluss ziehen, dass das Präparat nur wenig wirksame Substanz enthält".

Auffallend sind auch die beim flüssigen Digipuratum gewonnenen Resultate. Es wurden zunächst 4 Proben untersucht, die in den Jahren 1910 und 1911 bezogen worden waren. Von diesen zeigte

I statt 4 Einheiten nur etwa 2 Einheiten = 50 pCt.
II „ 8 „ „ „ 3,3 „ = 40 „
III „ 8 „ „ „ 4 „ = 50 „
VI „ („1 ccm = 0,1 g starkwirkender Fol. Dig.", das ist nach der früheren Gottliebschen Prüfung) = 5 Einheiten nur etwa 3 Einheiten = 60 pCt.

Dann wurden aus 1912 drei Proben untersucht, die anscheinend alle die Bezeichnung „1 ccm = 0,1 g Fol. Digit." trugen, von denen also 1 ccm nach der früheren Bewertung der Blätter je 5 Einheiten hätte aufweisen müssen. Statt dessen fanden sich bei

V = 8 Einheiten, also 160 pCt. des zu erwartenden Wertes
VI = 10 „ „ 200 „ „ „ „ „
VII = 11 „ „ 220 „ „ „ „ „

Man konnte denken, dass die Lösung in diesen Ampullen absichtlich auf einen höheren Wert eingestellt war, was die Firma ja unabhängig von der Stärke der Blätter mittels des alkoholischen Blätterauszuges (bis zu einer gewissen oberen Grenze) beliebig in der Hand hat. Diese Erklärung hat sich durch die von Gottlieb erteilte Antwort (s. folgenden Abschnitt) als richtig erwiesen.



f) Gottlieb.

Als Erwiderung auf die im vorigen Abschnitt bezüglich des Digipuratum erwähnten Befunde hat R. Gottlieb einen Aufsatz „Ueber die Methodik der Wertbestimmung von Digitalispräparaten am Frosch“ erscheinen lassen[1]). Um den zuletzt in den Angaben von Lehnert und Loeb liegenden Vorwurf der zu hohen Wertigkeit einiger frischen Proben entgegenzutreten, sagt Gottlieb, dass er das Digipuratum zwar immer noch auf normale Blätter einstelle, dass er diese aber statt mit Wasser seit einiger Zeit mit Alkohol extrahiere, wodurch sie eben stärker wirkten. Mit welchem Procentgehalt er den Alkohol nimmt, wird nicht angegeben. Bei Weis, auf den er sich bezieht, erhält man unrichtige Auskunft. Denn Weis extrahiert mit absolutem Alkohol, wobei man ein schwächeres Extract als mit Wasser erhält, wie ich im vorigen Jahre nachgewiesen habe. Extrahiert man die Fol. Dig. titr. mit 99 proc. Alkohol, so erhält man nur den Wert $V =$ etwa 3,3; wenn man aber mit verdünntem 60—70 proc. Alkohol einen Auszug 1 : 10 oder 1 : 20 herstellt, so erhält man $V = 8$ bis 10, so dass dann, wie Gottlieb auch jetzt fand, 0,1 g = 8 bis 10 Einheiten entspricht. Er wird also einen solchen mittelstarken Alkohol benutzt haben. Während aber der arzneiliche Wert von 1 g der Fol. titr., wie man ihn auch bezeichnen mag, für den Kranken immer derselbe bleibt, entsteht eine nahezu doppelt starke Wirkung von Digipuratumampullen, wenn sie statt auf 5 Einheiten jetzt auf 8 bis 10 Einheiten eingestellt werden.

Auf den andern Vorwurf der beiden Autoren bezüglich der Unterwertigkeit älterer Ampullen erwidert Gottlieb, dass wohl in Göttingen einige Fehlerquellen nicht berücksichtigt worden seien. Dazu werden sich Lehnert und Loeb ja vielleicht äussern.

Ich selbst möchte hier mehr im allgemeinen noch ein paar Worte über die Herstellung des Blätterauszuges sagen. Es kommt da auf das Ziel an, das man verfolgt. Wenn man mit Gottlieb zu pharmakologischen Zwecken die Wirkungsstärke eines beliebigen Präparates der Digitalisgruppe in Vergleich setzen will zur Stärke bestimmter guter Blätter, so mag man aus den Blättern möglichst ihren ganzen Wirkungswert herauszuholen suchen. Das geschieht (vgl. oben) am besten durch Extraction der Blätter mit 70 proc. Alkohol im Verhältnis 1 : 20, worauf man den Alkohol soweit vertreibt und mit Wasser ergänzt, dass er nur zu höchstens 25 pCt. (besser noch weniger) in der Flüssigkeit enthalten ist.

Wenn man aber Blätter vergleichen will, um ihre relative klinische Wirkungsstärke zu messen, so ist zu bedenken, dass der Darm des Kranken die Blätter nicht mit Hilfe einer 60 bis 70 proc. Alkohol enthaltenden Flüssigkeit extrahiert. Wenn auch Holste gefunden hat, dass ein grosser Teil der Infus-Wirksamkeit durch die Magenfermente zerstört wird — in Wirklichkeit ist es nur ein kleinerer Teil, sonst würden wir

1) Münchener med. Wochenschr. 1914. Nr. 15. S. 813—818.



wohl selten die typische Wirkung nach der bewährten oralen Methode sehen — so wird die Hauptausnutzung im Darm, also in einer wässerigen, schwachalkalischen Flüssigkeit geschehen. Deshalb ist es meines Erachtens für den praktischen klinischen Zweck viel rationeller, die Messung an einem wässerigen schwachalkalkalischen Infus vorzunehmen.

Dazu gehört dann noch die Frage der Concentration. Schmiedeberg zieht die Herstellung eines 1 proc. Infuses vor. Ich habe nichts dagegen; nur muss es dann zur Froschinjection unbequemerweise erst auf 1 : 20 oder weniger eingedunstet werden. Die (nach Schmiedeberg) von Gottlieb gegen die 5 oder 10 proc. Infuse erhobenen Einwände lauten: es sei dabei „ein exacter Vergleich verschiedener Blätterproben gar nicht möglich. Das 10 proc., aber auch noch das 5 proc. Infus gibt, wenn man es nicht mit minderwertigen Blättern zu tun hat, immer eine gesättigte Lösung". Dass diese Sätze unrichtig sind, habe ich schon vor 3 Jahren gezeigt. Ich wiederhole: sogar die aus den stärksten Blättern bereiteten 10 proc. Infuse sind weit davon entfernt, gesättigt zu sein; denn man kann sie immer noch auf die Hälfte und weniger eindunsten, ohne dass sie an wirksamen Bestandteilen etwas verlieren[1]). Andererseits enthält ein 1 proc. wässeriges Infus auch noch nicht sämtliche wirksamen Bestandteile. Vor 3 Jahren musste ich annehmen, dass das 1 proc. Infus etwa 85 pCt., das 10 proc. etwa 74 pCt. der wirksamen Bestandteile aufnehme. Nachdem aber die Extraction mit verdünntem Alkohol noch eine viel bessere Auslaugung ergeben hat, muss für beide Infuse ein noch etwas geringerer Gehalt angenommen werden, so dass die Reihenfolge etwa zu schätzen wäre, wie Tabelle I sie zeigt:

Tabelle I.

Art des Auszuges	Schätzungsweiser Gehalt an wirksamen Bestandteilen	mittl. Valor d. Blätter bei Temporarien
10 : 100, mit 99 proc. Alkohol	40 pCt.	3,3
10 : 100, wässeriges schwachalkalisches Infus	50 „	4,3
5 : 100, ebensolches Infus	55 „	4,7
1 : 100, ebensolches Infus	60 „	5,2
10 : 100, mit 60—70 proc. Alkohol	90 „	8,0
5 : 100, mit ebensolchem Alkohol	95 „	9,0

Ob man nun die Infuse untereinander bei jedesmal 60 pCt. activer Bestandteile vergleicht (wie sie nach der Herstellung 1 : 100 darin enthalten sind) oder bei jedesmal etwa 50 pCt. (wie sie durch die Herstellung 1 : 10 gewonnen werden), dürfte für das Ergebnis keinen Unterschied machen. Nur müssen natürlich das unbekannte und das Testinfus immer ganz gleichartig hergestellt sein.

Auf zwei andere Stellen der Gottliebschen Arbeit habe ich im folgenden Abschnitt noch einzugehen.

1) Vgl. Arch. d. Pharm. 1911. 249. S. 325 ff.



II. Eigene Untersuchungen.

a) Zur Digitalisprüfung.

1. Technisches. Wenn man es auf dem vorliegenden Gebiet als das Wichtigste betrachtet, dass für die Digitalisblätter eine physiologische Prüfungsmethode gefunden wird, die sich gleichsam zum amtlichen Gebrauch eignet, so muss man die zu ihrer Ausführung nötigen Handgriffe so einfach und die einflussreichen Nebenumstände so klar wie möglich wünschen. Deshalb möchte ich zunächst noch einiges über den Umstand, der wohl am meisten zur Gleichmässigkeit der Ergebnisse beiträgt, nämlich über die Vorbehandlung der Tiere sagen, wobei ich anknüpfe an das, was ich darüber zuletzt im vorigen Jahre bemerkt hatte[1]). Ich meine hier nur die Vorbehandlung im Winter. Auf die im Sommer zweckmässigen Massnahmen denke ich beim nächsten Anlass zurückzukommen.

Die Frösche sollen nicht auf Eis überwintern, sondern etwa bei 5—7 ° C, d. h. bei einer Temperatur, die zwar den Stoffwechsel stark herabsetzt, die es aber nicht nötig macht, dass die Tiere vor den Versuchen einen zu grossen Temperaturanstieg durchlaufen. Diese Temperatur ist ja in einem gewöhnlichen Keller meistens gegeben. — Etwa 20 Stunden vor der Untersuchung werden die Frösche in Gläsern, die durch ihre weite Oeffnung und weitmaschige Bedeckung den freien Luftzutritt erlauben, in ein Zimmer von etwa 14—15 ° gebracht. Die Gläser stehen an einer Innenwand auf einem Wandbrett dicht neben dem Thermometer, das durch dicken Filz gegen die Wand isoliert ist. Hier machen die Tiere in etwa 10 Stunden gleichsam ein abgekürztes Frühjahr durch. Dann folgt die weitere Erwärmung des Zimmers, die in etwa 4 Stunden 20 ° erreicht und darauf stehen bleibt, bis nach 5 Stunden die Untersuchung beginnt, während deren die Temperatur auf derselben Höhe gehalten wird. Im Januar oder Februar mag auch 21 ° erreicht werden; hat man aber im März frischgefangene Tiere, die sehr lebhaft zu reagieren pflegen, so ist es besser, nicht über 19,5 ° zu steigen. In entsprechender Weise ist der Wärmkasten für die Brettchen im Januar und Februar auf etwa 23 ° zu bringen, während bei frischgefangenen im März 21 ° genügen. Im April und anfangs Mai gefangene müssen wieder mehr Wärme haben; denn dann reagieren sie oft besonders schlecht. Man hat das auf den schlechten Ernährungszustand zurückführen wollen. Aber wenn man an die noch schlechter genährten, in Gefangenschaft überwinterten Tiere denkt, die Ende Januar vorzüglich reagieren, so wird man diese Erklärung noch nicht ausreichend finden. — Auf die allmähliche Anpassung an die Zimmertemperatur und auf die gehörige Dauer der letzten Erwärmung vor den Versuchen lege ich Gewicht.

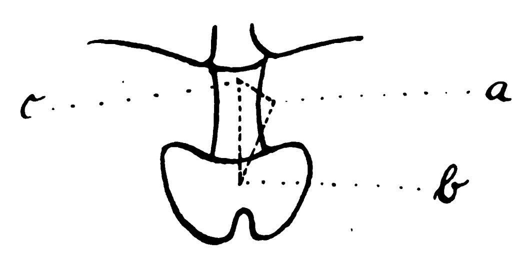
Ferner ist zu beachten, dass die aus der stillstehenden Luft der Gläser auf den Untersuchungstisch gebrachten Tiere hier durch raschere Verdunstung eine Abkühlung erleiden. Dadurch erklärt sich die empirisch gefundene Zweckmässigkeit der um 1—2 ° höheren Temperatur der Brettchen; sie ist gegen die Verdunstungskühlung ein Gegengewicht.

1) l. c. S. 295—297.



Dieses kann aber wenig nützen, wenn die Luft im Zimmer bewegt ist. Deshalb soll die Untersuchung nicht nahe dem Fenster geschehen, wo die kalte Luft abwärts fliesst. Vielmehr soll der Tisch etwa 2 m vom Fenster entfernt sein, auch keine Türe offen stehen; und ein kleines Zimmer ist besser als ein grosses.

Dann noch etwas über die Eröffnung der Brustwand. Manchem gelingt sie nicht so, dass nachfolgende Eingeweidevorfälle immer vermieden werden, auch dass kein erneutes Vordrücken des Herzens nötig wird. Deshalb möchte ich das Vorgehen, wie es sich mir bewährt hat, an einer kleinen Skizze zeigen.



Man benutze eine kräftige Schere, deren eine Spitze ein wenig nach unten abgerundet ist. Diese wird zuerst bei a, links neben dem knöchernen Sternum, von oben her eingeführt, sofort ihr Griff gesenkt, damit die Spitze nicht das Herz verletzt, worauf der Schnitt bis b, in die Mitte des knorpeligen Sternums, dringt. Der zweite Schnitt führt von b senkrecht aufwärts nach c. Während dann eine scharfe Pincette den entstandenen schmalen Zipfel hebt, trennt ihn der dritte Scherenschnitt a—c vom Thorax. Durch leichten Druck auf das Abdomen wird das Herz in die Wunde gedrängt, das Pericard mit einer feinen Pincette möglichst tief gefasst, erhoben und nach links und rechts oben gespalten. — Auf diese Weise wird kein grösseres Gefäss getroffen. Die Oeffnung ist so eng, dass ein störender Prolaps kaum vorkommt. Die nach leichtem Druck auf das Abdomen hervortretende Kammer ruht auf dem auseinandergewichenen unteren Schnittwinkel; sie kann niemals in den Brustraum zurücksinken, sondern bleibt schräg aufwärts stehen, sodass sie fortwährend gut überblickt werden kann.

Nebenbei sei noch erwähnt, dass ich die Brettchen von sehr leichtem Holz (Linde?), $^1/_2$ cm dick, anfertigen und nicht lackieren lasse. So werden sie am schnellsten durchwärmt. Ihre Länge und Breite ist so bemessen (etwa 10 : 25 cm), dass jedes etwa 80—90 g wiegt, damit es mit dem Frosch auf einer guten Briefwage, die auf 150 g geaicht ist, gewogen werden kann.

2. Keine Ausschaltung von Beobachtungszeiten. Wenn ich immer wieder hervorheben muss, dass bei meiner Methode die Gleichmässigkeit der Ergebnisse nicht geringer ist, als ich sie von anderen, überdies schwieriger auszuübenden Methoden berichtet finde, so wird dies dadurch nötig, dass die Autoren, die eben andere Wege vorziehen, über meine Methode urteilen, ohne sie ausreichend zu kennen. So sagt Gottlieb in seiner neuesten Veröffentlichung[1]), meine Methode möge zwar in meiner Hand brauchbar sein; aber Edmunds und Hale, Weis, Burmann, Lutzkaja hätten damit keine übereinstimmenden Werte erhalten können. Er selbst „verfüge nicht über eigene Erfahrungen (!),

1) l. c. 1914. S. 814.

halte aber mit Schmiedeberg u. a. jede kurzzeitige Methode für principiell verfehlt, weil man bei kurzer Beobachtungszeit naturgemäss nicht auseinanderhalten kann, was Resorptionszeit und was Wirkungszeit des inficierten Giftes ist".

Beide Sätze Gottliebs sind unrichtig. Zunächst seine Bezugnahme auf die anderen Untersucher. S. Lutzkaja hat 1908 (S. 80) gesagt, es scheine, dass man mit der Methode „bei genügend zahlreichen Versuchen trotz der Bedenken erregenden Einzelschwankungen zu brauchbaren Resultaten gelangen kann". Die Einzelschwankungen schienen eben noch so erheblich wegen der ungenügenden Vorbehandlung der Tiere, da ich die Regeln dafür in meinen ersten Veröffentlichungen 1903 noch nicht ausreichend hatte feststellen und mitteilen können. Aus demselben Grunde hatten auch Edmunds und Hale noch zu grosse Schwankungen. Burmann hat eigene Versuchsreihen nach meiner Methode gar nicht mitgeteilt; seine wesentlich auf Missverständnissen beruhenden Auslassungen habe ich seinerzeit an den Stellen, wo sie erschienen waren, berichtigt[1]. Schliesslich habe ich die von Weis hinsichtlich der Methodik begangenen Fehler im vorigen Jahr dargelegt. Kurz, alle diese Autoren konnten ein ausreichendes Urteil über meine Methode gar nicht gewinnen. — Dass andererseits A. Joanin (Paris), sowie M. und P. Nicolescu unter Boruttau (Berlin) mit meiner Methode gute Resultate erzielt haben, dürfte bekannt sein.

Wenn die Minutenzahlen, die die zuletzt Genannten benutzt haben[2], auch etwas höher als meine bisherigen waren, so entspricht das gerade dem, was ich selbst im vorigen Jahre bezüglich der Folia Digit. mitgeteilt habe. Denn die mit verschiedenen Lösungen und Dosen durchgeführte Prüfung der titrierten Blätter hat mir gezeigt, dass nicht nur Infuse von 1 : 10, sondern auch solche von 1 : 15 oder 1 : 20 noch brauchbare Resultate geben, sowie dass bei Benutzung des Infuses von 1 : 10 die Dosen von dem früheren $^1/_{40}$ Froschgewicht auf $^1/_{50}$ oder sogar $^1/_{60}$ des Froschgewichtes verringert werden können. Mit diesen Variationen aber ist die Brauchbarkeit von etwas längeren Zeiten, als ich sie früher gewählt hatte, von selbst verknüpft. Diese Befunde brachten mich zu dem Schluss, dass aus meiner bisherigen Methode eine weiter verbesserte „ohne Ausschaltung von Reactionszeiten" zu entwickeln sei, die zu bezeichnen wäre als Methode der „mittleren Dosen"[3]. Ich habe diese Verbesserung mittels Injection von $^1/_{50}$ Froschgewicht des 10 proc. Infuses nun ein Jahr lang erprobt, und ich sehe darin tatsächlich einen erneuten Fortschritt. Als mittlere Zeit wurde jetzt 11—12 Minuten beobachtet. Dass ich die benutzten Zeiten nicht mehr auf eine bestimmte Minutenzahl

1) Schweizer Wochenschr. f. Chemie u. Pharm. 1911. Nr. 24; und Therapie d. Gegenw. 1912. H. 8. — Dann hat er mir noch ein „Letztes Wort zur Prüfung der Digitalis und ihrer Präparate nach der Methode von Focke" gewidmet (Schweizer Wochenschr. f. Chemie u. Pharm. 1912. Nr. 51). Darin werden aber nur erledigte Irrtümer wiederholt, weshalb ich von einer nochmaligen Antwort abgesehen habe; indessen empfehle ich den Artikel zur Lektüre.

2) Vgl. diese Zeitschr. 1912. 11. Bd. Versuchsprotokolle I.

3) l. c. 1913. S. 301.



begrenze und somit auf Ausschaltungen verzichte, wird vielleicht Jemanden für die Methode bekehren, der ihr früher den Vorwurf der Willkür machen zu müssen glaubte.

3. Resorptionszeit, Wirkungszeit, Diagramm. Wenn dann Gottlieb nach der soeben angeführten Stelle das Auseinanderhalten von Resorptionszeit und Wirkungszeit für notwendig erklärt, so widerspricht er dem zum Teil auf der nächsten Seite (815) selbst. Er sagt hier, er habe schon vor Jahren gefunden, dass, wenn er die Digitalissubstanzen den Fröschen in eine Vene injicierte, wodurch die Resorptionszeit ja wegfiel, er auch keine gleichmässigeren Resultate erhielt. Also nicht die wechselnde Resorptionszeit, sondern die wechselnde Wirkungszeit war das Entscheidende. Hierzu sage ich weiter: 1. die Resorptionszeit schwankt bei geeigneten Tieren in der Tat nur ganz wenig und ist sehr kurz; ich habe oft 5 Minuten nach $^1/_{50}$ Froschgewicht-Injectionen des einfachen schwachalkalischen Infuses die Oberschenkellymphsäcke geöffnet und darin bei Tieren mit normal arbeitenden Herzen niemals mehr Flüssigkeit gefunden als ohne vorherige Injection. 2. Die Wirkungszeit verhält sich trotz aller theoretischen Bedenken nahezu umgekehrt wie die Dosengrösse, d. h. nicht bei den Lösungen der Reinpräparate, sondern nur beim Digitalisinfus (innerhalb der praktisch erprobten Dosengrenzen). Das lehrt meine vorjährige ausführliche Tabelle B, aus der die betreffenden Zahlen ausgezogen hier in Tabelle II zusammengestellt sind.

Tabelle II.

Infus 1 : 10		Infus 1 : 15		Infus 1 : 20	
Dosis zu Froschgewicht	Minuten	Dosis zu Froschgewicht	Minuten	Dosis zu Froschgewicht	Minuten
1 : 30	$7^1/_4$	1 : 30	$9^7/_8$	1 : 30	$10^5/_6$
1 : 40	$9^3/_4$	1 : 40	$13^3/_4$	1 : 40	$14^5/_6$
1 : 50	$10^9/_{14}$	1 : 50	$14^1/_2$	1 : 50	$16^2/_3$
1 : 60	13	1 : 60	$14^3/_4$	1 : 60	$24^1/_4$
1 : 90	$17^1/_4$	1 : 90	24	—	—
1 : 120	$25^3/_5$	—	—	—	—

Man sieht, dass mit dem Sinken der Dosen die Zeiten fast im gleichen Verhältnis zunehmen. Dabei ist zu bedenken, dass von diesen 15 Zahlen 14 nur die Durchschnitte von je 4 bis 2 Versuchen sind, während sonst bei den Prüfungen je 5 Tiere benutzt werden, deren Durchschnittzahlen natürlich genauer sind.

Der Unterschied zwischen den Wirkungszeiten der Blätter und denen der Reinpräparate zeigt sich am übersichtlichsten bei den Diagrammen. Im Diagramm der Blätter[1]) bleiben die Curven für die einzelnen Lösungen fast horizontal, während in den Diagrammen für das Gitalin und Digitalin bei sinkender Dosengrösse die Curven stark ansteigen. Dasselbe hat sich jetzt auch für das g-Strophanthin gezeigt (s. unten). Also es ergibt sich bei den verschiedenen Dosierungen der titrierten Blätter immer derselbe Valor, solange Lösungen benutzt werden, die den mittleren Blätterwerten

1) vgl. 1913. S. 285 und Tafel 10.



V = 3,3 bis 7,3 entsprechen[1]). Auf diese Werte aber kommt es bei den Prüfungen für den praktischen Gebrauch allein an. Die Methode mit den „mittleren“ relativ kurzen Zeiten reicht für die Prüfung der Reinpräparate zwar nicht aus; aber für die Digitalisblätter ist sie gerade die günstigste. Eine principielle Ablehnung aus den von Gottlieb erwähnten Gründen ist nicht mehr möglich.

4. Streuung der Beobachtungszeiten. Nun besteht bei manchen noch ein theoretischer Einwand, der an den vorigen sich anlehnt und auf einer mathematischen Betrachtung fusst. Um über ihn ins Reine zu kommen, muss man wieder die tatsächliche Beobachtung heranziehen. Am geeignesten dazu scheinen mir die Testprüfungen zu sein, die ich im letzten Winter vornahm, um über die Reactionsfähigkeit der Froschgruppe neben anderen Untersuchungen in Kenntnis zu bleiben. Als Beispiel greife ich die 4 Versuchstage heraus, an deren Beobachtungen noch ein zweiter Sachverständiger mit Sorgfalt teilgenommen hat, nämlich J. W. Hamner aus Stockholm, der als Chefapotheker des dortigen Garnisonkrankenhauses unter Prof. Santesson physiologische Digitalisprüfungen schon öfter vorgenommen hatte und nun im Auftrag des schwedischen Apothekervereins meine Versuche sehen wollte[2]). Hier handelt es sich nicht um die Hauptversuche, die das Digitalysat betrafen und an eine andere Stelle gehören, sondern nur um die Controlltiere, die an jedem Tag in der gleichen Weise mit 1 : 50 Froschgewicht eines 10 proc. Inf. Fol. Dig. titr. injiciert wurden. Während ich sonst 5 Tiere dazu nehme, begnügte ich mich hier, weil die Controlle nur eine ungefähre sein sollte, mit je 4 Tieren. Ihre Reaction an den 4 Tagen anfangs Februar zeigt Tabelle III:

Tabelle III.

Reaction am 1. Tag		am 2. Tag		am 3. Tag		am 4. Tag	
in $14^1/_2$	Durch-	12	Durchschnittl.	8	Durchschnittl.	$11^1/_2$	Durch-
„ 10	schnittlich	14	12 Min.	9	$10^1/_4$ Min., d. h.	$9^1/_2$	schnittlich
„ $11^1/_2$	11 Min.	10	mit V = 4,2.	13	um 15 pCt. zu	$14^1/_2$	$11^1/_4$ Min.
„ 11	mit V = 4,2.	12		11	kurz wegen zu	$9^1/_2$	mit V = 4,5.
				hoher Erwärmung.		(20)*)	
				V = (4,9—15 pCt.) 4,2.		(11)	

*) Während die anderen Tiere (vor der Injection) alle eine Herzfrequenz von 50—60 zeigten, hatten die beiden eingeklammerten nur 30 bzw. 39 Schläge und sollten deshalb gar nicht benutzt werden. Sie erhielten jedoch die Injection experimenti causa und wurden zwischendurch auf ein Brett oberhalb des Gasofens gelegt; natürlich können sie nicht mit gerechnet werden.

Man sieht: Bei den 16 Controlltieren war die kürzeste Reaction 8, die längste $14^1/_2$ Minuten; das ist eine Differenz von 100 : 188. Selbst mit 4 Tieren erhält man eine ungefähre Kenntnis von ihrer Reactionsfähigkeit und kann nötigenfalls den im Hauptversuch gewonnenen Wert darnach corrigieren, wie es hier am 3. Tag geschah. So sind die Zeiten bei allen meinen Controlltieren während des Winters gewesen. Ich habe

1) vgl. 1913. S. 287.

2) Er hat darüber Bericht erstattet in Svensk Farmaceutisk Tidskrift. 1914. Nr. 6. S. 81—87.



in diesem Winter kein Tier mehr wegen extremer Reaction von der Berechnung ausgeschaltet. Trotzdem hat die Differenz zwischen der kürzesten und längsten Reaction an keinem Tage das Verhältnis 100:200 erreicht, geschweige denn überschritten!

An diese Differenz knüpft sich nun der erwähnte Einwand, der zuletzt und am deutlichsten von E. Weis geäussert worden ist[1]). Sein Gedankengang ist: es könnte das eine Mal eine Serie von 5 Fröschen vielleicht bloss solche umfassen, die gerade nur 9 Minuten zur Reaction bedürfen, worauf dem zu prüfenden Object ein zu hoher Wert beigelegt würde; das nächste Mal könnten (auch bei Innehaltung der gleichen Aussenbedingungen und scheinbar gleicher Reactionsfähigkeit) die 5 Tiere alle 15 Minuten erfordern, wodurch das Ergebnis zu niedrig würde.

In diesen Bedenken liegt der Fehler, dass die physiologische Wahrscheinlichkeit mit der mathematischen gleichgesetzt wird, wie sie gelten würde, wenn mit 5 Würfeln geworfen wird, wobei mit annähernder Gesetzmässigkeit mittlere, hohe oder niedere Augenzahlen fallen. Aber die physiologische Wahrscheinlichkeit untersteht einem anderen Gesetz, nämlich dem der Abhängigkeit des Nervensystems von den äusseren Bedingungen. Wenn es nicht so wäre und beide Wahrscheinlichkeiten sich deckten, so wäre die Einstunden-Methode Gottliebs noch weniger brauchbar als meine. Mit Bezug auf sie sagt er selbst ganz richtig[2]): „Immer fallen einzelne Tiere aus der Reihe. Von 10 Fröschen z. B. gleichen Gewichts, die mit der gleichen Dosis injiciert wurden, zeigen 7 bis 8 innerhalb der Zeit von $^1/_2$ bis 1 Stunde den Herzstillstand. Bei 1 Frosch der Reihe tritt er aber schon nach 10 bis 15 Minuten ein, und bei den 2 übrigen genügt auch die Vergiftungszeit von einer Stunde noch nicht.“ Letzteres bedeutet bei den geringen Dosen ja manchmal, dass der typische Stillstand überhaupt ausbleibt. Man sieht also bei 10 Tieren z. B. folgende Minutenreihe: 10 (bis 15), 25, 30, 32, 34, 37, 40, 60, ∞, ∞. Das bedeutet einen Spielraum oder eine Differenz von etwa 100:600! Gottlieb hilft sich, indem er die die Stunde überüberschreitenden Tiere (in seinem Beispiel 2 von 10) unberücksichtigt lässt, also ausschaltet und auch die schnell reagierenden Tiere unterhalb $^1/_2$ Stunde nicht besonders berücksichtigt; auch ihm ist es um die Mehrheit, also den Durchschnitt zu tun. Welche äusserst verschiedenen Combinationsmöglichkeiten aber nach oben und unten von 10 Tieren bei dieser breiten Streuung der Zeiten geliefert werden könnten, wenn die mathematische Wahrscheinlichkeit herrschte, liegt auf der Hand. Die gefundene Grenzdosis würde das eine Mal viel zu klein, das andere Mal viel zu gross sein. Die Extreme würden noch viel weiter auseinander liegen als bei meiner Methode, eben wegen der viel grösseren Streuung, die ihre Ursache hat in den kleinen Dosen, wie ich das schon 1903 gezeigt habe.

Trotzdem sage ich: bei Herstellung geeigneter Bedingungen und bei beständiger Controlle am Testapparat kann man mit einer genügenden Tierzahl auch nach der Gottliebschen Methode ebenso gute Messungen von

1) Das österreichische Sanitätswesen. 1912. Beilage zu Nr. 22. S. 4
2) l. c. 1914. S. 815.



Digitalisblättern gewinnen wie nach meiner Methode. Aber ein principieller Unterschied zugunsten seiner Methode kann nicht festgehalten werden! Wer das weiterhin tut, verwandelt sein Prinzip in ein Vorurteil.

Wie viele Geldmittel sind von chemischen Fabriken in den letzten Jahren schon darauf verwandt worden, mehr oder weniger überflüssige Ersatzpräparate physiologisch einstellen zu lassen. Zur amtlichen Einstellung des wichtigsten Präparates, der officinellen Digitalisblätter, scheint von seiten des Reichs, d. h. vom Kaiserlichen Gesundheitsamt, so bald kein Schritt in Aussicht zu stehen. Ob vielleicht einmal ein kleinerer Bundesstaat den Anfang machen und versuchsweise die physiologische Prüfung der officinellen Digitalisblätter seiner Apotheken einem Pharmakologen in Auftrag geben könnte? Weitere Massregeln könnte ja der einzelne Staat daraus nicht ableiten; aber es wäre ein lehrreicher, bedeutender Schritt vorwärts.

b) Zur Strophanthusprüfung.

1. Prüfung des g-Strophanthins an ganzen Temporarien. Im vorigen Jahr hatte Heinz empfohlen, als Vergleichskörper allgemein das g-Strophanthin zu verwenden[1]). Deshalb war es wünschenswert zu erfahren, wie die Temporarien auf verschieden grosse Dosen verschieden starker Lösungen dieses Reinpräparates reagieren. Für den Ueberblick

1) l. c. S. VI.

Tabelle IV.

Herzschläge vor der Injection in der Minute	Gewicht der Frösche = p.	Lösungs-Verhältnis der Flüssigkeit	Injicierte Flüssigkeitsmenge	
			relativ zum Froschgewicht	absolut = d
60—60—48—48	60,4—37,8—44,5—44		1 : 100	0,6—0,38—0,45—0,44
54—64—53—56	52,5—28,8—22—37,8		1 : 200	0,27—0,14—0,11—0,2
*) 60—63—55—57	37—51,8—37—40	1 : 1000	1 · 400	0,1—0,13—0,09—0,1
63—50—54—54	34—41—44—36		1 : 800	0,04—0,04—0,05—0.04
*) 63—60—48—63	40—27—38—42		1 : 1600	0,025—0,02—0,025—0,025
53—55—51—60	30—52—37—39		1 : 50	0,6—1,0—0,7—0,8
*) 68—68—55—68	36—51,4—39,6—39,6		1 : 100	0,34—0,5—0,4—0,4
60—56—54—54	41—42—34,8—56		1 : 200	0,2—0,21—0,17—0.28
*) 60—60—66—63	47—36,3—42—59	1 : 2000	1 : 400	0,12—0,1—0,1—0,15
52—57—62—52	45—57—40.5—40		1 : 800	0,055—0,07—0,05—0.05
56—62—63—58	25—25—19,8—46		1 : 1000	0,025—0,025—0,02—0,047
56—63—62—57	23,5—28—36—43		1 : 1600	0,015—0,02—0,025—0,03
48—48—57—60	28,3—27,2—37,4—30,7		1 : 25	1,1—1,1—1,5—1,2
51—46—54—63	32,4—39,2—50—50		1 : 50	0,65—0,8—1,0—0,95
57—57—63—54	32,2—30,5—29—46	1 : 4000	1 : 100	0,33—0,32—0,3—0,48
59—53—66—48	32,2—40—40—30		1 : 200	0,16—0,2—0,2—0,15
52—54—54—57	51—37—48—41		1 : 400	0,13—0,1—0,12—0,1
60—51—57—60	27—35—30,2—28,7		1 : 25	1.0—1,4—1,2—1,1
52—57—55—63	29,6—32—34,6—25,3	1 : 8000	1 : 50	0,6—0,63—0,65—0,5
50—54—63—55	27—28—26—42,5		1 : 100	0,27—0,28—0,26—0,42
48—64—50—62	36,3—30,7—29,2—36,7		1 : 200	0,18—0,15—0,14—0,18
*) 66—65—60—56	31—28—37,5—28,8		1 : 25	1,3—1,1—1,5—1,2
*) 56—52—51—57	41,3—36,2—25,5—36,3	1 : 16 000	1 : 50	0,84—0,75—0,5—0.7
57—63—50—60	35,4—24,5—29—27,6		1 : 100	0,35—0,25—0,3—0,27
58—62—60—56	24—39,2—25—30	1 : 32 000	1 : 50	0,45—0,8—0,5—0,6

*) Bei diesen 6 Reihen sind die Minutenzahlen t, da sie sich bei den Controlltieren als



erschien es am besten, wenn ein Diagramm gewonnen wurde, wie ich solche im vorigen Jahre vom Gitalin, Digitalinum verum und den Digitalisblättern aufgestellt hatte. Die Firma E. Merck in Darmstadt überliess mir in dankenswerter Weise eine reichliche Probe des Präparates.

Ich stellte mir eine Stammlösung aus 0,2 g mit 45 g Wasser und 5 ccm Alkohol her = 1:250. Daraus wurden die Vordünnungen mit Ringerlösung an jedem Versuchstage frisch bereitet. Wegen der starken Wirksamkeit des Präparates wollte ich keine concentrierteren Lösungen als 1:1000 versuchen. Um nachher die Wirkungen gleicher, aber verschieden gelöster Mengen des Strophanthins auf das Gramm Froschgewicht gut zusammenstellen zu können, ging ich bei der weiteren Verdünnung mit jeder Stufe auf das Doppelte und bezüglich der Injectionsmenge im Verhältnis zum Froschgewicht von 1:25 an jedesmal auf die Hälfte vorwärts. Das Nähere zeigt die Tabelle IV, die denen des Vorjahres ganz gleich eingerichtet ist. Die zu einer Reihe gehörenden Tiere sind von links nach rechts so geordnet, dass jedesmal das mit der längsten Reactionszeit zuerst kommt (z. B. in der ersten Reihe mit 11 1/2 Minuten), das mit der kürzesten Zeit (hier 8 Minuten) zuletzt steht. Hiernach richtet sich auch die Reihenfolge in den anderen Columnen, so dass die erste Zahl der Herzfrequenzen (60), der Tiergewichte (60,4), der injicierten Flüssigkeitsmengen (0,6) und der Wertquotienten (8,7) jedesmal dem ersten Tier gehört usw. Es konnten für jede Lösung und Injectionsmenge je 4 Tiere geprüft werden, und es sind sämtliche mit g-Strophanthin injicierten Tiere aufgeführt, keins ausgeschaltet. Bei 6 mit * bezeichneten von den 25 Reihen waren die Minutenzahlen, die sich (infolge etwas zu starker Erwärmung) bei den Controlltieren um 10 pCt. zu kurz gezeigt hatten, durch eine Erhöhung um 10 pCt. corrigiert worden.

Tabelle IV.

Milligramm Strophanthin pro Gramm Froschgew.	Kammerstillstand nach Minuten		Ohne Rücksicht auf das Lösungsverhältnis.		Multiplic. mit dem Nenner der Lösung	Also Valor
	= t	i. Durchschnitt	$\frac{p}{d \cdot t} = v$	Durchschnitt		
0,01000	11 1/2—10—9—8	9 5/8	8,7—9,9—10,9—12,5	10,5	× 1000	10 500
0,00500	12—12—9 1/2—9	10 5/8	16,2—17,1—21,0—21,0	18,8		18 800
0,00250	17 1/2—14—14—13 1/4	14 11/16	21,1—28,4—29,3—30,8	27,4		27 400
0,00125	21—19 1/2—17 1/2—17	18 3/4	40,4—39,7—50,2—52,9	45,8		45 800
0,00062	31—25—25—22	25 3/4	51,6—54—60—76,3	60,4		60 400
0,01000	10—9—9—5	8	5,0—5,7—5,9—9,7	6,57	× 2000	13 100
0,00500	12 1/2—11—10 1/2—9	10 3/4	8,5—9,3—9,4—11,0	9,5		19 000
0,00250	17—14—13—12 1/2	14 1/8	12,5—14,3—15,7—16,0	14,6		29 200
0,00125	22 1/2—20—20—16	19 5/8	17,4—18,1—21,0—24,5	20,2		40 400
0,00062	37—30—26—23	29	22,1—27,1—31,1—34,8	28,8		57 600
0,00050	44—40—29—28	35 1/4	22,7—25,0—34,1—35,0	29,2		58 400
0,00031	∞—∞—∞—∞	—	—	—		—
0,01000	10—9 1/2—8—8	8 7/8	2,5—2,6—3,1—3,2	2,85	× 4000	11 400
0,00500	15—13—12—11 1/2	12 7/8	3,3—3,7—4,1—4,6	3,92		15 700
0,00250	18—15—14—10 1/2	14 3/8	5,4—6,4—6,9—9,2	6,97		27 900
0,00125	32—23—19—15 1/2	22 3/8	6,3—8,7—10,5—12,9	9,6		38 400
0,00062	41—36—32—23	33	9,5—10,3—12,5—17,8	12,5		50 000
0,00500	17—13—10 1/2—10	12 3/4	1,6—1,0—2,4—2,6	2,12	× 8000	16 900
0,00250	23 1/2—20—17—15 1/2	19	2,1—2,5—3,1—3,2	2,72		21 700
0,00125	33—28—21—20	25 1/2	3,0—3,5—4,8—5,0	4,07		32 500
0,00062	57—48—46—28	44 3/4	3,5—4,2—4,5—7,3	4,87		39 000
0,00250	24—18—16 1/2—14 1/2	18 1/4	1,0—1,4—1,4—1,7	1,3	× 16 000	20 800
0,00125	34—29—26—20	27 1/4	1,4—1,6—1,9—2,6	1,8		28 800
0,00062	57—50—48—29	46	1,7—1,9—2,1—3,5	2,3		36 800
0,00062	70—68—48—36	55 1/2	0,76—0,72—1,04—1,38	0,97	× 32 000	31 000

um zirka 10 pCt. zu niedrig erwiesen, um 10 pCt. entsprechend erhöht worden.

Wenn man die Zahlenreihen betrachtet, so findet man dieselben Gesetze, nur noch deutlicher, die sich im vorigen Jahre bei den beiden Reinpräparaten schon ergeben hatten. Innerhalb jeder Verdünnungsgruppe steigt die durchschnittliche Reactionszeit unweigerlich mit dem Fallen der Injectionsmenge; sie steigt aber nicht in derselben Proportion, sondern langsamer. Infolgedessen zeigt die letzte Columne, dass aus einer kleineren Flüssigkeitsmenge immer ein relativ höherer Anteil des Strophanthins ausgenützt wird als aus einer grösseren Flüssigkeitsmenge der gleichen Concentration. Auch Heinz sagt, dass man die zu prüfende Substanz „in möglichst wenig Wasser" gelöst injicieren solle. Wenn er aber hinzufügt „nicht unter 1 ccm", so macht obiges Gesetz bei diesem Volumen nicht Halt. Bei einem 30 g-Frosch und 0,02 ccm ist die Ausnützung noch auf etwa das Doppelte dessen gestiegen, was mit 0,1 ccm derselben Lösung erreicht war (vgl. Tabelle V). Wenn sich noch weniger, z. B. 0,01 ccm = $^1/_5$ Tropfen der 1 proc. Lösung abmessen und auf die beiden Schenkel verteilen liesse, so erhielte man gewiss eine noch günstigere Ausnützung.

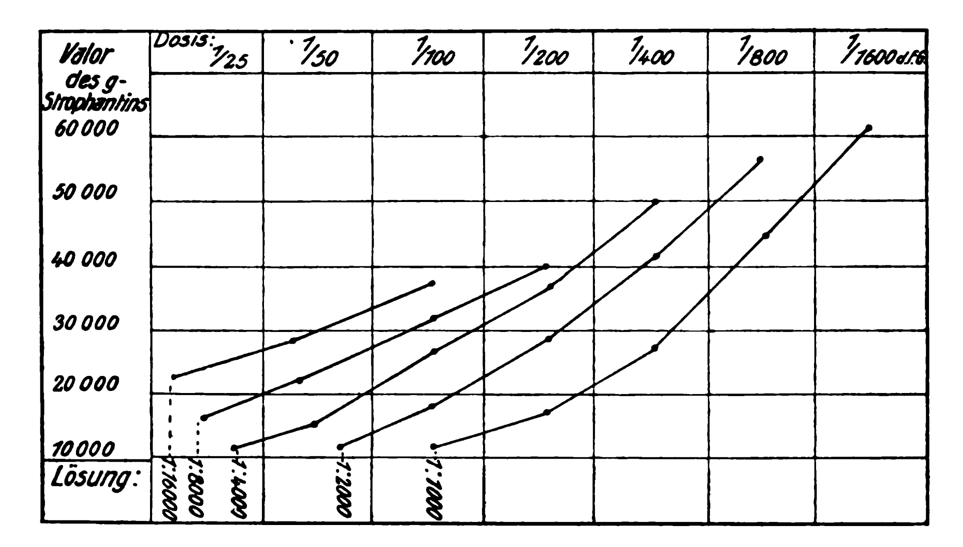
Tabelle V.

Lösung		Minutenzahl des Ventrikelstillstandes bei mg Strophanthin				
relativ zum Froschgewicht	für einen Frosch von 30 g = ccm	0,01000	0,00500	0,00250	0,00125	0,00062
1 : 1600	0,019	—	—	—	—	$25^3/_4$
1 : 800	0,037	—	—	—	$18^3/_4$	29
1 : 400	0,075	—	—	$14^{11}/_{16}$	$19^5/_8$	33
1 : 200	0,150	—	$10^5/_8$	$14^1/_8$	$22^3/_8$	$44^3/_4$
1 : 100	0,30	$9^5/_9$	$10^3/_4$	$14^3/_8$	$25^1/_2$	46
1 : 50	0,60	8	$12^7/_8$	19	$27^1/_4$	—
1 : 25	1,20	$8^7/_8$	$12^3/_4$	$18^1/_4$	—	—

Einen Unterschied von den damaligen Tabellen des Gitalins zeigen die des Strophanthins nur in ihrer relativ grösseren Spannweite. Beim Gitalin konnte die Verdünnung auf 1 : 9000 gesteigert werden; sie hätte bei Injectionen von 1 : 25 Froschgewicht auf 1 : 10000 gebracht werden können. Beim Strophanthin erreichte sie 1 : 32000 und wäre wahrscheinlich noch bei 1 : 40000 wirksam gewesen. Beim Gitalin erreichte die stärkste Lösung noch mit 1:800 Froschgewicht ihre Wirkungsgrenze, beim Strophanthin noch nicht bei 1 : 1600 Froschgewicht. Dem entspricht es, dass die Mindestgabe, die bei einer ganzen Gruppe noch sicher den Kammerstillstand bewirkte, beim Gitalin rund 0,002 mg (oder etwas mehr) war, während sie beim g-Strophanthin zu 0,0005 mg gefunden wurde (wahrscheinlich mit Annäherung an 0,0004 mg), so dass das g-Strophanthin etwa um fünfmal stärker erscheint. Dieses Verhältnis kommt auch in dem etwa fünfmal höheren Valor zum Ausdruck.

Zeichnet man das Diagramm, so ergibt sich dasselbe Bild wie beim Gitalin: die Curven für die einzelnen Lösungen steigen schräg

aufwärts, eben weil die Ausnützung umso grösser ist, je kleiner die injicierten Dosen sind:



Während aber die vorjährigen Diagramme zuerst noch manche Unregelmässigkeiten zeigten und daher der Correctur bedurften, sehen wir hier eine auffallende Regelmässigkeit der Linien. Daran ist erkennbar, wie gut durch die Controlle mittels des Infuses der titrierten Blätter an täglich 4 Tieren im grossen Massstabe eine Gleichmässigkeit der Reactionen erzielt werden kann. Im vorigen Jahre hatte ich das noch nicht so durchführen können.

Tabelle VI.

Lösung	Milligramm g-Strophanthin pro 1 g Froschgewicht									
	0,01000		0,00500		0,00250		0,00125		0,00062	
	Lösung zu Froschgewicht	Valor	Lösung zu Froschgewicht	Valor	Lösung zu Froschgewicht	Valor	Lösung zu Froschgewicht	Valor	Lösung zu Froschgewicht	Valor
1:1000	1 : 100	10500	1 : 200	18800	1 : 400	27400	1 : 800	45800	1:1600	60400
1:2000	1 : 50	13100	1 : 100	19000	1 : 200	29200	1 : 400	40400	1:800	57600
1:4000	1 : 25	11400	1 : 50	15700	1 : 100	27900	1 : 200	38400	1:400	50000
1:8000	—	—	1 : 25	16900	1 : 50	21700	1 : 100	32500	1:200	39000
1:16000	—	—	—	—	1 : 25	20800	1 : 50	28800	1:100	36800
1:32000	—	—	—	—	—	—	—	—	1:50	31000

Auch die Tabelle VI, in der sich die Werte nebeneinander zeigen, die bei gleichen Strophanthinmengen, aber bei wechselnden Flüssigkeitsmengen erzielt wurden, ist genauer als die entsprechende des Vorjahrs beim Gitalin[1]). Man sieht hier sehr deutlich, wie bei jeder Lösung die geringere Flüssigkeitsmenge im allgemeinen zu höherer Ausnützung führt, am klarsten in den beiden letzten Columnen.

1) Damals Tabelle VII, S. 283.



2. Anschliessende Erwägungen. Hier ist nochmals die wichtige Frage zu erörtern, wie weit die Prüfungen am g-Strophanthin zur Messung anderer Präparate dienen können. Dass man das g-Strophanthin gut zu Parallelversuchen mit andern Reinpräparaten heranziehen kann, halte ich für zweifellos, weil ihre Diagramme einander so ähnlich sind. Aber im Diagramm der Digitalisblätter[1]) ziehen die Linien fast horizontal, als Ausdruck dafür, dass hier trotz verschiedener Injectionsmengen in mittleren Zeiten fast gleich hohe Werte entstehen. Das Blätterinfus bringt keine ungleichen Verzögerungen in der Reactionszeit; bei ihm verhalten sich die Zeiten gleichmässig umgekehrt wie die Dosen (abgesehen von extremen Dosen und Zeiten). Wegen dieses Unterschiedes kann die Wirkung eines Digitalisinfuses bei verschiedenen Verdünnungen niemals den Wirkungen von Strophanthinlösungen parallel gehen. Digitalisblätter können nur an Digitalisblättern gemessen werden. Dann aber gilt ihr Mass auch für den Menschen[2]).

In diesen Zusammenhang gehört noch eine Bemerkung Gottliebs[3]). Er hält es „für wahrscheinlich, dass der Einfluss von Jahreszeit und Temperatur sich den verschiedenen wirksamen Digitalissubstanzen gegenüber verschieden stark geltend macht. Für den Einfluss der Temperatur lässt sich dies am isolierten Herzen zeigen; denn Temperaturerhöhung steigert zwar die Wirksamkeit von Strophanthin und Digitoxin, aber quantitativ nicht in gleichem Masse". Zu dieser Ansicht bin ich in den letzten Monaten ebenfalls gekommen. Denn wenn Strophanthinlösungen und Digitalisinfuse gleichartigen Froschgruppen injicirt wurden, so riefen Temperaturänderungen zwar beiderseits gleichsinnige Unterschiede hervor, aber bei den mit Strophanthin injicierten schienen mir die Unterschiede etwas stärker hervorzutreten. Diese anscheinend grössere Temperaturempfindlichkeit der Strophanthinfrösche müsste aber noch näher festgestellt werden.

Bei der Betrachtung der Reactionszeiten der Tabelle IV fallen noch 2 Umstände auf. Einerseits die Tatsache, dass beim Strophanthin die Ventrikelstillstände noch bis zu etwa 60 Minuten scharf beobachtet werden können. Das war mir beim Gitalin nur bis ungefähr zu 40 Minuten, beim Digitalisinfus immer nur höchstens bis zu 30 Minuten möglich. Darüber hinaus liegende Notierungen sind unsicher und unzuverlässig. Das ist ja mit ein Grund, weshalb zur Prüfung von Digitalisblättern eine Methode mit kürzeren Zeiten besser passt.

Andererseits muss man sich darüber wundern, dass bei Benutzung starker Strophanthindosen nicht noch kürzere Zeiten gesehen wurden. Selbst beim Digitalisinfus ist nach starken Dosen eine Gruppenzeit von $7^1/_4$ Minuten vorgekommen[4]). Hier aber sehen wir, wie die starke Lösung 1 : 1000 bei der relativ grossen Injectionsmenge von $^1/_{100}$ Froschgewicht und die Lösung 1 : 2000 bei $^1/_{50}$ Froschgewicht noch die durch-

1) l. c. Tabelle XIV.
2) Vgl. ebendort S. 266 die Ansichten von Cushny und von Hale.
3) l. c. 1914. S. 817.
4) Focke. 1913. Tabelle B.

schnittliche Zeit von $9^5/_8$ und 8 Minuten gebrauchten. Die von den zunächst geringeren Mengen bewirkten Zeiten $10^5/_8$ und $10^3/_4$ Minuten konnten durch die letzte Verdoppelung der Dosen nur noch wenig herabgedrückt werden. Wenn also Heinz das Strophanthin ganz allgemein als besonders „rapid“ wirkend den andern Präparaten gegenübergestellt (S. XI), so gilt das nicht unbedingt, da eben beim Frosch unter Umständen das Digitalisinfus noch rapider wirkt. Das muss an einem Zurückbleiben in der Resorption des Strophanthins liegen; und vielleicht hängt auch dieses mit dem Fehlen der Begleitstoffe zusammen, die das Infus besitzt.

Schlusssätze.

1. Nachdem die neueren Forschungen der berufensten Digitalis-Chemiker gezeigt haben, dass an eine quantitative chemische Controlle der Digitalisblätter in absehbarer Zeit noch garnicht gedacht werden kann, wird die seit Jahren als notwendig erkannte physiologische Controlle dieser wichtigsten Arzneidroge immer dringender nötig. Denn kein anderes Product vermag bei innerlichem Gebrauche die Heilwirkung guter Blätter zu ersetzen.

2. In Deutschland sind die Temporarien für die Digitalisprüfung sowohl am ganzen Tier wie auch am isolierten Herzen die geeignetsten Tiere.

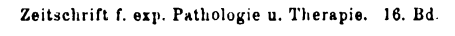
3. Während die bei Temporarien für Digitalisblätter gefundenen Wertunterschiede auch beim Menschen gelten, kann eine aus verschiedenartigen Präparaten der Digitalisgruppe am Frosch gewonnene Aequivalenzreihe auf den Menschen nicht übertragen werden.

4. Neben der unbekannten Blätterprobe ist jedesmal eine von bleibender Stärke als Testobject zu prüfen. Dazu dienen am besten die Folia Digitalis titrata.

5. Durch geeignete Vorbereitungen muss dafür gesorgt werden, dass die Tiere sich jedesmal im Zustande einer guten mittleren Reactionsfähigkeit befinden. Für den grössten Teil des Jahres sind die hierzu geeigneten Massregeln bekannt.

6. Die Prüfung am isolierten Herzen ist trotz aller Verbesserungen immer noch schwierig.

Die Prüfung am ganzen Tier kann entweder geschehen, indem die Mindestdosis gesucht wird, die pro 1 g (oder pro 30 g) Froschgewicht noch den typischen Kammerstillstand in 1 Stunde oder in etwas kürzerer oder längerer Zeit hervorruft; oder es kann nach Benutzung mittlerer Dosen aus der Dosis, aus den Tiergewichten und den genauen Stillstandzeiten der Valor (V) berechnet werden. Die erstere, die Mindestdosenmethode, ist für Digitalisblätter von jeder Stärke anwendbar; sie verbraucht aber (einschliesslich der Testprüfung) 20—24 Tiere. Die letztere Methode der kürzeren Zeiten reicht nur für Werte oberhalb $V = 3{,}3$ aus, was aber für alle praktischen Zwecke vollständig genügt; sie erfordert (einschliesslich der Testprüfung) nur 10—12 Tiere und wird sich für grössere Versuchsreihen am besten einrichten lassen! Ein





principieller Unterschied zwischen den beiden Methoden besteht nicht, soweit es sich um Digitalisblätter handelt.

7. Die Resorptionszeit spielt auch bei der kurzzeitigen Methode der mittleren Dosen (gute Beachtung der erfahrungsgemässen Regeln vorausgesetzt) keine nachteilige Rolle, falls Digitalisinfuse (keine Reinpräparate) geprüft werden. Bei beiden Methoden am ganzen Tier bestehen die Reactionszeiten im wesentlichen aus den Wirkungszeiten. Die Reactionszeiten erleiden bei der Mindestdosenmethode eine noch grössere Streuung als bei den mittleren Dosen.

8. Wenn die Stärke der Digitalisblätter wie gewöhnlich zu klinischen Zwecken gemessen werden soll, so ist es weder nötig noch wünschenswert, das Extract durch völlige alkoholische Erschöpfung der Blätter zu gewinnen; sondern man stellt am besten schwachalkalische 5—10 proc. Infuse ohne Alkohol her, weil diese Extractionsform der im Darm vor sich gehenden am nächsten steht. Die Activstoffe, auch die sonst wasserunlöslichen wie das Reindigitoxin, gehen (wenngleich mit etwas geringerer Menge als in verdünnten Alkohol) sämtlich auch in den wässerigen Auszug über, und zwar durch Vermittlung der in den Blättern vorhandenen indifferenten Begleitstoffe, die den Reinpräparaten fehlen.



XXVII.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Freiburg i. B.
(Director: Prof. L. Aschoff).

Ueber das Verhalten des reticulo-endothelialen Zellapparates gegenüber der Bestrahlung und der Transplantation.

Von

Dr. **W. B. Soper** aus Saranac Lake (New York).

Die Erfahrungen früherer Autoren über die eigenartige phagocytäre Tätigkeit der Sinusendothelien der Lymphknoten und der Blutsinusendothelien der Milz und des Knochenmarks, sowie der Kupfferschen Sternzellen der Leber, vor allem aber über die specifische Farbstoffspeicherung der genannten Zellen bei Anwendung der vitalen Färbungsmethoden (Ribbert, Goldmann, Kiyono u. a.), haben es wahrscheinlich gemacht, dass es sich bei diesen Zellen, zu denen auch die Reticulumzellen bzw. Pulpazellen der Milz und die Reticulumzellen der Lymphknoten zu rechnen sind, um eine gemeinsame functionelle Gruppe handelt.

Es hat sich zeigen lassen, dass diese Zellen sowohl an der Speicherung des Eisens und der Blutfarbstoffe, wie auch der Cholesterinester (Anitschkow) wesentlich beteiligt sind und wahrscheinlich auch mit der Verarbeitung oder Wiedergabe dieser Stoffe in das Blut zu tun haben. Daher wird man sie mit einem gewissen Recht unter dem Namen eines besonderen reticulo-endothelialen Stoffwechselapparates zusammenfassen können (Aschoff-Landau).

Da aber dieser reticulo-endotheliale Stoffwechselapparat in der Milz, den Lymphknoten und der Leber auf das Innigste mit den anderen Gewebselementen verbunden ist, so ergab sich wenigstens für Lymphknoten und Milz die Frage, wie weit die anderen Zellelemente, in erster Linie die lymphatischen Zellen der Lymphknoten und der Milz zu diesen reticulo-endothelialen Elementen genetisch oder functionell in Beziehung gesetzt werden könnten. Der Lösung dieser Frage konnte man auf verschiedene Weise näher treten. Ich habe von diesen verschiedenen Möglichkeiten folgende versucht.

Zunächst habe ich an vitalgespeicherten Tieren (Kaninchen) durch Anwendung von strahlender Energie (Mesothorium), die besonders zerstörend auf die Lymphknoten wirken soll, eine partielle Zerstörung derselben zu erzielen versucht, um zu sehen, wie sich nun der reticulo-endotheliale Apparat verhält, ob er mit zu Grunde geht oder erhalten bleibt und ob er an der Neubildung des lymphatischen Gewebes beteiligt ist. Derartige Versuche lagen umso näher, als bereits Pappenheim und



Fukushi gezeigt hatten, dass nach Injectionen von Thorium X die lymphatischen und myeloischen Stammzellen schneller zerstört werden als die carminspeichernden „mesenchymatischen Stammzellen". Ferner habe ich Lymphknoten und Milz, deren reticulo-endothelialer Apparat mit Carmin gespeichert worden war, transplantiert und zwar homo- und heteroplastisch, um hier die verschiedene Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Zellarten und die etwaige Regeneration der einen Elemente aus den anderen, d. h. der Lymphocyten aus den Endothelzellen nachzuprüfen.

Um die Einwanderung fremdartiger Elemente möglichst gut erkennen zu können, fanden solche Transplantationen in andere vital gefärbte Tiere statt, wobei auch gleichzeitig die Farbstoffauslaugung der transplantierten Stücke zu studieren war. Weiterhin habe ich die functionelle Prüfung des reticulo-endothelialen Apparates nach der Richtung hin vorgenommen, dass ich in das Quellgebiet der Lymphknoten vitalgespeicherter Tiere Tusche injicierte, um zu sehen, ob nun im Gegensatz zur Nichtspeicherung nach Injection in das Blut die Tusche gespeichert oder etwa in den Lymphocyten abgelagert wird, besonders da die Meinung vertreten wird, dass gerade auch die Lymphocyten an der Ablagerung von Fremdkörpern beteiligt sind.

Wenn auch ein Teil dieser Versuche nicht zum Ziele geführt hat, so haben sich doch eine ganze Anzahl bemerkenswerter Befunde ergeben, über die ich berichten möchte.

I. Bestrahlungsresultate.

In der Literatur bestehen Angaben, besonders von Heineke und Ziegler, über die Schädigungen der blutbereitenden Organe durch Bestrahlung. Diese Angaben beziehen sich hauptsächlich auf Röntgenbestrahlung. Da nun in neuester Zeit therapeutisch sehr hohe Dosen von Röntgenstrahlen gegeben, aber auch Radium- und Mesothoriumpräparate in hoher Concentration über Tage und Wochen angewandt werden, so hat Heineke mit Recht hervorgehoben, dass bei Anwendung so starker Dosen strahlender Energie sehr leicht eine Schädigung der blutbereitenden Gewebe eintreten könnte. Um das zu beweisen, hat er mit 20 mg RaBr die Milz und die Darmfollikel von Meerschweinchen und Kaninchen nach operativer Freilegung für kurze Zeit bestrahlt, oder auch durch die Haut hindurch unter directem Auflegen, schliesslich auch eine directe Bestrahlung der blossgelegten Organe durch ein 3 mm starkes Bleifilter ausgeführt. In allen Fällen fand er mehr oder weniger starke Schädigungen der Darmfollikel und Milzfollikel. Bei diesen Versuchen hat Heinecke die bei so intensiver Nahbestrahlung wichtige Frage der Secundärstrahlenwirkung, wie er selbst betont, vorläufig ausser Acht gelassen. Noch wichtiger aber scheint mir die Frage der Nah- oder Fernbestrahlung zu sein. Auch ich hatte mich im Laufe des letzten Jahres eingehender mit der Frage beschäftigt, welche Wirkungen die γ-Strahlen des Mesothoriums auf Milz und Lymphknoten ausüben. Ich hoffte auf Grund der früheren Arbeiten von Heineke und Ziegler durch die Mesothoriumbestrahlung die specifischen blutbildenden Elemente zerstören zu können und wollte dann die etwaige Beteiligung der meist

vorher vital gespeicherten Reticulumzellen an der Neubildung der verschiedenen Elemente genauer verfolgen.

Um die Verhältnisse beim Menschen einigermassen nachzuahmen, wählte ich die bei der Mesothoriumbestrahlung übliche Distanz von 2 cm, wobei ich 1 cm Dicke auf die Distanz Hautoberfläche bis Milzoberfläche rechnete, so dass die Mesothoriumkapsel durchschnittlich 1 cm von der Haut entfernt blieb. Es stand mir eine Mesothoriumkapsel mit einer Activität entsprechend 50 mg RaBr zur Verfügung. Als Filter gegen α- und β-Strahlen benutzte ich eine Messingkapsel von 1,4 mm Dicke. Da ich aber fürchtete, dass die starke Dosis zu schnell töten könnte, begann ich, gerade in Hinsicht auf die neuerdings empfohlene Fernstrahlung, zunächst mit einer Distanz von 20 cm von der Haut. Die Versuche waren folgende:

Versuchsreihe 1.

Intermittierende Bestrahlung. 20 cm Entfernung.

Es wurden drei Kaninchen benutzt. Jedes Tier wurde an Tagen der Bestrahlung für zwei Stunden aufgespannt und der Körper mit dem oberhalb suspendierten Mesothorium in einer Entfernung von 20 cm bestrahlt.

Kaninchen 174 wurde im Laufe von 13 Tagen 11 mal bestrahlt,
„ 184 „ „ „ „ 11 „ 10 „ „
„ 199 „ „ „ „ 11 „ 10 „ „

Bei den Kaninchen 184 und 199 wurde alle 2 bis 4 Tage folgendes bestimmt:

Blutmorphologie, Gehalt des Blutes an Cholesterin, Gewicht und Temperatur.

Bei Kaninchen 174 wurden keine Bestimmungen der Blutmorphologie gemacht.

Das überraschende Resultat war, dass trotz der Bestrahlungen gar keine Veränderungen bei den Tieren eintraten. Sämtliche Bestimmungen ergaben ein nahezu gleiches Resultat.

Endlich habe ich Kaninchen 184 am 12. Tage seciert und Milz, Leber, Nebenniere, Hoden und Knochenmark utersucht. Das histologische Bild aller Organe war normal, mit Ausnahme der Milz, die in den Pulpasträngen und in dem Sinus einige grosse Phagocyten mit eigenartigen im Hämatoxylinpräparat blau gefärbten Tröpfchen und Körnern gefüllt zeigte. Ueber diese Gebilde möchte ich später eingehender sprechen.

Versuchsreihe 2.

Intermittierende Bestrahlung. 1 cm Entfernung.

Da die ersten Versuche so wenig Beeinflussung zeigten, ging ich zu einer Bestrahlung von 1 cm Entfernung von der Haut über; *aber auch da zeigten sich keine Veränderungen, soweit ich feststellen konnte.* Es wurden diesmal zwei Kaninchen (172 und 199) benutzt und zwar so, dass die Milzgegend direct bestrahlt wurde. Die Tiere wurden etwas auf der rechten Seite liegend aufgespannt. Das Haar wurde weggeschoren und die Mesothoriumkapsel über der Milzgegend in einer Entfernung von 1 cm suspendiert.

Kaninchen 172 im Laufe von 13 Tagen 10 mal, jedesmal 2 Stunden lang in einer Entfernung von 1 cm bestrahlt: Gewicht, Temperatur, Blut in bezug auf Hämoglobin.



rote Blutkörperchen, weisse Blutkörperchen, deren procentuales Verhältnis und der Cholesteringehalt des Blutes zeigen sich im wesentlichen nicht beeinflusst.

Kaninchen 199 im Laufe von 12 Tagen 8 mal, jedesmal 2 Stunden lang in einer Entfernung von 1 cm bestrahlt: Dieselben Bestimmungen zeigten wieder keine nachweisbare Veränderung.

Versuchsreihe 3.

Intermittierende Bestrahlung. Direct an der Haut.

Die in Reihe 2 behandelten Versuchstiere wurden hierbei weiter benutzt. Auf die Milzgegend jedes Tieres wurde das Mesothorium mit Pflaster direct angeheftet. Bestrahlung an fünf aufeinanderfolgenden Tagen, jedesmal 2 Stunden lang. Das Blut und das Gewicht zeigten wieder keine wesentliche Aenderung.

Um nun festzustellen, ob nicht doch eine auf die Bestrahlung zurückzuführende Wirkung an den inneren Organen vorhanden sei, habe ich dem einen Tier (199) ein Stück Milz exstirpiert. Die Exstirpation fand fünf Stunden nach Aufhören der letzten Bestrahlung statt. Dieses Intervall habe ich gewählt, weil nach meiner Erfahrung und der genannten Autoren sich so Schädigungen am besten beobachten lassen.

Diese Milz sah makroskopisch ganz normal aus. Mikroskopisch zeigt sich ein etwas ungewöhnliches Bild. Man findet nichts Anormales in den Keimcentren. In der Pulpa findet sich aber eine ausgesprochene verbreitete Phagocytose. Die phagocytierten Körperchen finden sich nur in den grossen Pulpazellen. Sie färben sich hell schmutzig blau mit Hämatoxylin und sehen gar nicht aus wie die bekannten Lymphocytentrümmer der Lymphknötchen, die ich in den noch zu beschreibenden Fällen ebenfalls beobachtete. Andererseits konnte ich gar keine wesentliche Verminderung oder Zerstörung der Leukocyten constatieren.

Ueber den Ursprung dieser Körperchen konnte ich also in diesem Falle nicht ins Klare kommen. Interessant ist es, dass diese Phagocytosebilder vollständig denen der schon erwähnten Milz in Versuchsreihe 1 gleichen. Wie aus späteren Versuchen hervorging, entstammen die blau gefärbten Tröpfchen dem Chromatinmaterial aufgenommener Leukocyten, zum Teil auch den Hämoglobinresten phagocytierter Erythrocyten. Diese in den zwei Fällen beobachtete vermehrte Phagocytose halte ich für eine Reizwirkung des Mesothoriums auf die Zellen des reticulo-endothelialen Apparates der Milz zur stärkeren Phagocytose und zwar für eine locale Wirkung, da ich in ähnlichen noch zu besprechenden Fällen keine solche Phagocytose in Leber, Knochenmark oder Lymphdrüsen finden konnte. Würde man annehmen, dass die oben beschriebenen Körperchen die Producte einer allgemeinen Zerstörung der Leukocyten im strömenden Blute sind, so müsste man eine ähnliche Phagocytose in den anderen reticulo-endothelialen Elementen auch der anderen Organe erwarten.

Versuchsreihe 4.

Kurzfristige Bestrahlung der blossgelegten Milz. Spätperioden.

Es sollen noch zwei Versuchskaninchen (108 und 109) erwähnt werden.

Kaninchen 108, Carmin vitalgefärbt. Mittels Laparotomie wurde die Milz blossgelegt und der vordere Pol bestrahlt. Das Mesothorium wurde möglichst nahe an die



Milz herangebracht, ohne jedoch dieselbe zu berühren. Die Bestrahlung dauerte 4 Minuten, und ein 1,4 mm dickes Messingfilter wurde benutzt. Ohne weitere Bestrahlung exstirpierte ich die Milz nach 5 Tagen. Es war jetzt gar keine Beeinflussung mehr zu constatieren. Weder Zelltrümmer in den Keimcentren, noch aufgelockerte Follikel, noch die oben erwähnten Phagocytosebilder der Pulpazellen waren zu finden.

Kaninchen 109, Carmin vitalgefärbt. Genau wie das vorher verwandte in bezug auf Laparotomie und directe Bestrahlung behandelt. Ausserdem aber habe ich im Laufe von 6 Tagen die Milzgegend durch die Haut hindurch 3 mal, jedesmal $1^1/_2$ Stunden lang aus einer Entfernung von 2 cm bestrahlt. Nach Verlauf von zwei weiteren Tagen habe ich die Milz exstirpiert. Ausser einer intensiven Blutstauung war wieder nichts zu constatieren.

Die negativen Resultate bei diesen Versuchen lassen sich mit Heineke wahrscheinlich dadurch erklären, dass in der Zwischenzeit die etwa entstandenen Trümmer verschwunden und die. Zellen teilweise regeneriert waren.

Dennoch kamen uns Zweifel, ob das Mesothorium überhaupt wirksam wäre. Eine nochmalige sorgfältige Messung bestätigte die frühere Angabe, dass ich es mit einer Energiequelle entsprechend 50 mg RaBr zu tun hatte. Da die bei dem Menschen in Betracht kommende übliche Fern- und Nahtherapie so gar keine Wirkungen ausübte, entschloss ich mich, um überhaupt Resultate zu erzielen, die directe Bestrahlung der Organe nach Heineke, die allerdings für den Menschen ohne Bedeutung ist, auszuführen.

Versuchsreihe 5.

Kurzfristige Bestrahlung der blossgelegten Organe. Frühperioden.

Ich habe in den meisten Fällen Milz oder Mesenteriallymphdrüsen nach verschiedenen Bestrahlungen untersucht. Wie Heineke habe ich mittels Laparotomie die Organe freigelegt und dieselben direct bestrahlt, d. h. ich habe die Mesothoriumkapsel mit oder ohne Filter unmittelbar auf die Organe gelegt.

Unser Mesothorium befindet sich innerhalb einer Silberkapsel, die etwa 1 cm Durchmesser hat. Ausserhalb der Silberkapsel lässt sich ein Messingfilter von einer Dicke von 1,4 mm anschrauben. Ich wandte bald gefilterte, bald ungefilterte Strahlen an.

Nach Bestrahlung wurde die Bauchwand zugenäht. Die Organe wurden nach verschiedenen Zeitabschnitten exstirpiert. Sie wurden in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Alle Milzschnitte wurden ausserdem nach May-Grünwald gefärbt.

Die Versuche sind folgende:

Tier 1 (Kaninchen 180). a) Vorderer Teil der Milz 30 Secunden lang ohne Filter bestrahlt. b) Mittlerer Teil der Milz 60 Secunden lang ohne Filter bestrahlt. c) Hinterer Teil der Milz überhaupt nicht bestrahlt. Controllversuch. Milz in toto exstirpiert, 5 Stunden nach der Bestrahlung.

Makroskopisch: Normales Aussehen ausser einer subcapsulären Blutung des hinteren Teils. Gewicht 1,6 g.

Mikroskopisch: a) Vorderer Teil: Ausserordentlich blutreich. Beträchtliche Zerstörungen in den Lymphfollikeln, wo man auch ausserhalb der Keimcentren ziemlich viele Zelltrümmer, zum grössten Teil phagocytiert, findet. Die Keimcentren sind undeutlich zu sehen und zeigen fast keine Trümmer. Man möchte glauben, dass die



zuerst in den Centren vorhanden gewesenen Zerstörungsproducte im Laufe der fünf Stunden alle peripherwärts verschleppt worden wären. In dem Pulpagewebe finden sich keine besonders vermehrten Phagocyten.

b) Mittlerer Teil: Hier ist das Bild im allgemeinen dasselbe wie das des vorderen Teils. Die Zerstörung zeigt sich ausgeprägter. Es sind mehr freiliegende Trümmer in den Lymphknötchen und weniger Phagocyten zu constatieren.

c) Hinterer Teil: Controllversuche. Hochgradige Blutung und Stauung ohne Zerstörung.

Tier 2 (Meerschweinchen 173). Vorderer Teil der Milz bestrahlt, 5 Minuten lang, direct ohne Filter. Hinterer Teil nicht bestrahlt. Die ganze Milz 6 Stunden nach der Bestrahlung entfernt.

Makroskopisch: Vorderer Teil auffallend dunkler als der nicht bestrahlte hintere Teil; wahrscheinlich die Wirkung der secundären Strahlen.

Mikroskopisch: Sehr starke Stauung. Es zeigt sich hier auffallend wenig Zerstörung. Die in den Keimcentren vorhandenen Unregelmässigkeiten sind so unbedeutend, dass man sie für die gewöhnlichen Flemmingschen Körperchen halten könnte.

Hinterer Teil: Controllversuche. Die Flemmingschen Körperchen sind hier ebenso reichlich wie im bestrahlten vorderen Teil.

Tier 3 (Meerschweinchen 179). Vorderer Pol der Milz bestrahlt, 5 Minuten lang, direct mit Messingfilter von 1,4 mm Dicke. Die ganze Milz entfernt nach 6 Stunden. Gewicht 620 mg.

Makroskopisch: Normales Aussehen.

Mikroskopisch: Vorderer Pol. Einzelne Follikel zeigen eine ausgeprägte Zerstörung, zum grössten Teil innerhalb der Keimcentren. In einigen Centren sieht man etwa 20 grosse Phagocyten mit Zelltrümmern vollständig gefüllt. Daher erscheinen die betreffenden Centren eigenartig gelockert. Einige mit Trümmern beladene Phagocyten finden sich ausserhalb der Centren in der Peripherie der Follikel. Ausser der Stauung sieht man keine Veränderung ausserhalb der Follikel.

Hinterer Teil: Controllversuch. Einige Flemmingsche Körperchen sind vorhanden. Diese lassen sich aber keineswegs mit den Trümmerhaufen des vorderen Teils vergleichen.

Tier 4 (Meerschweinchen 35). Controlltier. Um zu sehen, ob die Freilegung allein solche Störungen verursachen könnte, habe ich bei diesem Tier die Milz genau wie bei den Tieren 2 und 3 freigelegt, aber nicht bestrahlt.

Makroskopisch: Normales Aussehen.

Mikroskopisch: Der freigelegte vordere Pol ist ebenso blutreich wie die bestrahlten Pole. Weiter aber sieht man nur einige Flemmingsche Körperchen, die man mit den von der Bestrahlung erzeugten Trümmerhaufen quantitativ nicht vergleichen kann.

Tier 5 (Meerschweinchen 168). Dieses Tier wurde indirect bestrahlt. Die Kapsel wurde über die Milzgegend unmittelbar an der Haut mit Pflaster befestigt. Messingfilter 1,4 mm. Bestrahlungsdauer 50 Minuten. Milz entfernt nach 6 Stunden.

Makroskopisch: Normales Aussehen.

Mikroskopisch: Ueberhaupt keine Veränderungen zu finden.

Tier 6 (Meerschweinchen 151). Behandelt genau wie Tier 5, ausser dass das Mesothorium ohne Filter benutzt wurde. Milz entfernt nach 6 Stunden.

Makroskopisch: Normales Aussehen.

Mikroskopisch: Ueberhaupt keine Veränderungen.

Tier 7 (Meerschweinchen 201). Mesenteriale Lymphdrüsen bestrahlt direct 5 Minuten lang, ohne Filter. Drüse entfernt nach 6 Stunden.



Mikroskopisch: Enorme Zerstörung der Keimcentren. In einigen Centren sind fast keine erhalten gebliebenen Zellen vorhanden, vielmehr haben sie ein auffallend gelockertes Aussehen. In den Marksträngen sind auch einige Zelltrümmer zu finden. Diese scheinen aber alle von den Centren abzustammen.

Tier 8 (Meerschweinchen 202). (Controlle zu dem vorherigen Tier.) Eine mesenteriale Lymphdrüse wurde hier genau wie die bei Tier 7 behandelt, aber nicht bestrahlt.

Mikroskopisch: Hier fand sich auch eine Zerstörung in den Keimcentren. Diese Zerstörung war aber sehr gering ausgesprochen im Vergleich mit der Drüse von Tier 7.

Tier 9 (Kaninchen 203). Vorderer Pol der Milz bestrahlt, 5 Minuten lang, direct mit Messingfilter von 1,4 mm Dicke. Die ganze Milz entfernt nach 6 Stunden.

Makroskopisch: Normales Aussehen.

Mikroskopisch: Eine ausgeprägte Zerstörung der Zellen in den Keimcentren. Enorme Stauung vorhanden. Es findet sich hier weniger Schädigung als bei der 30 Secunden lang ohne Filter bestrahlten Milz.

Tier 10 (Meerschweinchen 206). Durch die Haut hindurch bestrahlt, d. h. indirect 30 Minuten lang. Die Haut wurde rasiert und das Mesothorium mit Filter über der Mitte des Bauches mit Pflaster auf der Haut fixiert. Mesenteriale Lymphdrüse und Darmfollikel exstirpiert nach $5^1/_2$ Stunden.

Darmfollikel: Es sind hier in einzelnen Keimcentren Zelltrümmer zerstreut vorhanden. Die Zerstörung ist aber gar nicht weit fortgeschritten. Die specifischen Darmzellen zeigen gar keine Beeinflussung.

Mesenteriale Lymphdrüse: Keine Schädigung zu constatieren.

Tier 11 (Meerschweinchen 207). Durch die Haut bestrahlt, d. h. indirect, 1 Stunde lang. Das Mesothorium wurde auf der Bauchhaut fixiert, genau wie bei Tier 10. Darmfollikel und mesenteriale Lymphdrüse exstirpiert nach $5^1/_2$ Stunden. Darmfollikel: Eine ziemlich schwere Zerstörung in den Keimdrüsen. Sonst keine Veränderung. Mesenteriale Lymphdrüse: Dasselbe Bild wie im Darmfollikel.

Tier 12 (Kaninchen 204). Der vordere Pol wurde $^1/_2$ Stunde lang direct bestrahlt, ausserdem der mittlere Teil $^1/_2$ Stunde. Der hintere Pol wurde zur Controlle benutzt. Die ganze Milz entfernt nach 6 Stunden.

Makroskopisch: Normales Aussehen.

Mikroskopisch: Vorderer Pol. Die Zellen der Keimcentren sind zum grössten Teil zerstört. Die Färbung nach May-Grünwald zeigt ferner die Gegenwart einer grossen Menge von pseudoeosinophilen Leukocyten. Diese sind alle gut erhalten. So weit ich constatieren kann, sind bei dieser intensiven Bestrahlung nur die Lymphocyten geschädigt. Wie schon erwähnt, sieht man innerhalb der Keimcentren die stärkste Zerstörung. Dieser Process scheint aber manchmal weiter auf die ruhenden Lymphocyten übergegriffen zu haben.

Der hintere Pol dieser Milz, obwohl nicht direct bestrahlt, zeigt doch eine ausgeprägte Zerstörung in den Zellen der Keimcentren. Diese Zerstörung lässt sich aber an Intensität mit der im direct bestrahlten vorderen Teil nicht vergleichen.

Versuchsreihe 7.

Continuierliche Bestrahlung.

Nachdem die obigen Versuche gezeigt haben, dass bei discontinuierlicher Bestrahlung zwar unzweifelhafte Schädigungen der Milz vorkommen, die aber, wie auch Heineke betont, schnell wieder ausgeglichen werden, jedenfalls nicht so intensiv sind, dass das Tier darunter leidet, musste

es von Interesse sein zu sehen, welche Folgen eine continuierliche Milzbestrahlung haben würde:

Tier 13 (Kaninchen 172). Dieses Tier wurde früher in den Versuchsreihen 2 und 3 benutzt. Bei intermittierender Bestrahlung aus verschiedener Entfernung liessen sich innerhalb 18 Tage keine wesentlichen Veränderungen des Gewichts, der Temperatur, des Blutbildes oder des Cholesteringehaltes des Blutes constatieren. Daher entschloss ich mich, das Mesothorium direct auf die Haut zu binden, um die Milz möglichst nahe bestrahlen zu können, bis zum Tod des Tieres. Abgesehen von 32 Stunden, in denen nicht bestrahlt wurde, blieb die Mesothoriumkapsel 21 Tage lang gegen die Haut über der Milzgegend fixiert. Jetzt waren auf das Milzgewebe in seinem vorderen Abschnitt rund 12000, auf seinen hinteren Pol rund 600, also auf das Milzgewebe in einer Tiefe von etwa 3 cm unter der Hautoberfläche 5700 Impulsstunden verabfolgt. Die Berechnung dieser Impulsstunden geschah nach der von den Professoren Aschoff und Krönig in Gemeinschaft mit Prof. Königsberger angegebenen Methode und sind daher mit der von der hiesigen Frauenklinik angegebenen Dosen bei der Bestrahlung menschlichen Materials direct vergleichbar. Die nach Krönig erfolgreiche Dose für den Brustdrüsenkrebs des Menschen sind 480 Impulsstunden. Obige Zahlen hat Prof. Königsberger freundlicherweise für die Versuche selbst berechnet. Während dieser Zeit hielt sich das Hämoglobin wesentlich unverändert, ebenfalls die Zahl der roten Blutkörperchen. Später möchte ich die Veränderungen des Blutes eingehender discutieren. Ueberraschend war es, dass sich das Gewicht, das am Anfang 2950 g betrug, wesentlich unverändert hielt und nach 21 Tagen noch 2900 g betrug. Auch blieb das Kaninchen ganz munter. Nach 17 Tagen hatte sich ein Geschwür unter der Mesothoriumkapsel entwickelt. Am 21. Tage war es so schlimm, dass ich die Bestrahlung der Milzgegend aufgeben musste. Ich habe aber hier nach 21 Tagen ein Stück Milz exstirpiert. Bei der Operation fand ich die Milz auffallend klein. Sonst nichts Bemerkenswertes.

Mikroskopisch: Das Bild ist sehr auffallend. Die Zahl der Follikel ist stark vermindert. Die Follikel selbst sind sehr klein und zeigen überhaupt weder Keimcentren noch Lymphoblasten. Eine grosse Anzahl der Pulpazellen scheinen auch verschwunden zu sein, während die Blutsinus mit roten Blutzellen und anscheinend freiliegenden Hämosideringranula angefüllt sind. Bei der May-Grünwald-Färbung scheint die Anzahl der Leukocyten normal zu sein. Besonders bemerkenswert ist die grosse Menge dieses anscheinend freiliegenden Hämosiderins. Obwohl es einzelne typische mit Hämosiderin gefüllte Makrophagen gibt, glaube ich doch, dass viele Endothelzellen verschwunden sind. Am interessantesten ist die Tatsache, dass man nach dieser andauernden, 3 Wochen langen Bestrahlung durch die Haut überhaupt keine von den erwähnten Körperchen, die in den intermittierend bestrahlten Tieren in der Pulpa so reichlich vorkommen, sieht [vgl. Versuchsreihe 1 (Kaninchen 184): Untersuchung der Milz und Versuchsreihe 3 (Kaninchen 199): Untersuchung der Milz].

Wie soll man diese Verschiedenheiten erklären? Ich habe die Pulpazellenphagocytose auf einen Anreiz der Pulpazellen zur Phagocytose bezogen. Das Fehlen der Pulpaphagocyten in dem oben beschriebenen Fall möchte ich auf eine Lähmung der Pulpazellen beziehen, abhängig von der andauernden,



hochintensiven Bestrahlung. Inwieweit auch mit einer Verminderung der Zahl der Phagocyten selbst zu rechneni st, muss ich unentschieden lassen.

Das Tier 172 wurde nun noch weiter 16 Tage mit der gleichen Kapsel bestrahlt; die Kapsel wurde jedoch, um das Geschwür in der Milzgegend nicht grösser werden zu lassen, in der Lebergegend fixiert. In den letzten beiden Tagen frass das Tier, welches bis dahin keine wesentlichen Veränderungen aufgewiesen hatte, abgesehen von einer bereits fünf Tage früher stattgefundenen Gewichtsabnahme, nicht mehr recht und ging dann plötzlich zugrunde. Bis zum 10. Tage der Leberbestrahlung, also 31 Tage nach continuierlicher directer Körperbestrahlung und 18 Tage vorausgegangener intermittierender Distanzbestrahlung, d. h. nach einer Application von rund 9000 Impulsstunden in 3 cm Tiefe, hatte das Tier, dessen Anfangsgewicht 3120 g betrug, noch immer ein Gewicht von 2900 g, welches Gewicht während der letzten 3 Wochen ziemlich constant innegehalten worden war. Ueber die Blutveränderungen gibt die später folgende Tabelle Auskunft. Von einer Verschiebung in dem Verhältnis der Polynucleären zu den Leukocyten und einer Verminderung der Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen von 11100 auf 8800 abgesehen, zeigte das Blut bis zum 3. Tage vor dem Tode keine besonderen Veränderungen, indem der Hämoglobingehalt sich constant auf rund 60 pCt. hielt. Vorübergehend war während der Milzbestrahlung ein stärkerer Abfall der weissen Blutkörperchen zu beobachten gewesen. In den letzten beiden Tagen vor dem Tode fanden keine Blutzählungen mehr statt, da jetzt eine Injection von Carmin zwecks vitaler Färbung stattgefunden hatte, die bekanntlich das Blutbild immer beeinflusst. Der plötzliche Tod des Tieres ist vielleicht auf die Wirkung des Carmins zurückzuführen. Auffallend bleibt jedenfalls die merkwürdige Resistenz des Tieres bei dieser langdauernden Bestrahlung und den hohen Dosen (22000 Impulsstunden am vorderen und 1065 Impulsstunden am hinteren Pol der Milz, also durchschnittlich 10000 Impulsstunden für Milzgewebe), wie sie sonst für Kaninchen noch nicht angewandt worden sind. Jedenfalls wäre es wichtig, derartige langdauernde Bestrahlungen noch einmal zu wiederholen, um die Resistenz des Kaninchens genau zu bestimmen. Der obige Fall ist wegen der Carmininjection nicht ganz beweisend. Es wäre denkbar, dass das Kaninchen auch noch länger dauernde Bestrahlungen ausgehalten hätte. Allerdings spricht die Verweigerung der Nahrung dafür, dass doch jetzt eine ernstere Schädigung im Organismus eingesetzt hatte.

Bei der Section des Tieres fanden sich, von dem grossen Hautgeschwür in der Milzgegend abgesehen, nur eine starke Verkleinerung der Milz, die aber nicht so stark war, wie am Schlusse der Milzbestrahlungsperiode, wo ich die Milz zwecks Resection eines kleinen Stückchens mir sichtbar machen musste. Man konnte beinahe von einer gewissen Erholung der Milz sprechen. Die übrigen Organe zeigten keine besonderen Veränderungen, abgesehen von der durch die Carmininjection bedingten, in der Intensität wechselnden Reizung. Mikroskopisch verdient die Milz besonders Erwähnung. Hier waren die Follikel wie auch in dem früher exstirpierten Stück so gut wie ganz geschwunden. Die Pulpa zeigte eine auffallend geringe Füllung der Sinus, welche aber trotz des Collapses keine stärkere Prominenz der Endothelien erkennen liess. Die Carmingranulierung der Endothelien war sehr geringfügig, nur eben erkennbar. Ein Teil der Endothelzellen liegt frei im Sinus und ist mit Pigment schon



dicht gefüllt; dagegen fehlen wieder die mit Hämatoxylinblau färbbaren Pfropfen und Körner. Die eigentlichen Pulpastränge sind auffallend zellarm, reich an faserigen Structuren und lassen fast gar keine carmingefärbten Zellen erkennen. Es sieht aus, als wenn unter der Bestrahlung die Aufnahmefähigkeit der Histiocyten für das Carmin stark gelitten hätte, die Zellen sogar zum Teil geschwunden wären. Relativ gering ist auch die Zahl der pseudo-eosinophilen Leukocyten, die sonst in der Milz reichlich vorhanden zu sein pflegen. Von myeloischem Gewebe ist überhaupt nichts zu finden. Es ist also zu einer weitgehenden Zerstörung aller an der Blutbildung beteiligten Elemente gekommen, so dass im wesentlichen nur die nackte Gerüstsubstanz und das Gefässsystem übrig geblieben sind. An der Leber liess sich trotz der langdauernden Bestrahlung keine schwere Schädigung mikroskopisch nachweisen. Die einzige Veränderung war eine ziemlich starke gelbkörnige Pigmentierung der Kupfferschen Sternzellen, hier und da gemischt mit der artificiellen Carmingranulierung. Dieses Pigment gab keine Eisenreaction. Die Leberzellen waren alle gut erhalten, ganz fein mit gelben Körnern durchsetzt, wie so häufig. Den Glykogen- und Fettgehalt habe ich nicht weiter geprüft, da dessen Veränderungen unter dem Einfluss der Bestrahlung von anderer Seite untersucht werden. Die Niere zeigte keine besonderen Veränderungen. In der Nebennierenrinde besteht eine mässige Verminderung des Fettgehalts. Der Hoden zeigt noch deutliche Spermatogenese. Besonders wichtig ist das Knochenmark, in welchem sich noch sehr gut erhaltenes myeloisches Gewebe vorfindet, mit Herden von Erythroblasten und Myeloblasten. Die Endothelzellen haben sehr lebhaft Carmin gespeichert, viel lebhafter wie die Kupfferschen Sternzellen, gar nicht zu vergleichen mit den Endothelien der Milz.

Eine Todesursache hat sich also, wenn man nicht die Carmininjection für den Tod verantwortlich machen will, nicht finden lassen. Bemerkenswert ist, dass trotz der intensiven Bestrahlung Fernwirkungen bei dem kleinen Körper des Kaninchens nicht zu beobachten waren. Das Knochenmarkgewebe und seine Endothelzellen waren wohl erhalten, die Spermatogenese noch im Gange, obwohl die Milz, man könnte sagen, vollständig verödet war. Auch die Nebennieren zeigten keine so schwere Schädigung, dass man darauf den Tod des Tieres hätte zurückführen müssen. Gehirn und Rückenmark sind nicht genauer untersucht worden, da ja die Frage nach dem Bestrahlungstod nicht direct mit dem Thema in Zusammenhang stand. Immerhin sind die Befunde in Rücksicht auf die von Heineke aufgeworfene Frage der Gefährlichkeit oder Ungefährlichkeit höherer Bestrahlungsdosen beim Menschen doch von Wichtigkeit, indem sie zeigen, wie ausserordentlich gering die Fernwirkung auf die übrigen Organe ist. Allerdings wissen wir über die chemischen Störungen, besonders über die Störungen des Chemismus des Blutes, noch nichts Sicheres und jedenfalls muss eine Untersuchung dieser Störungen ergänzend hinzutreten, wenn die Frage nach den allgemeinen Störungen durch γ-Strahlung überhaupt einer Lösung näher gebracht werden soll.

Versuchsreihe 6.

Bestrahlung der Milz vitalgespeicherter Tiere.

Ich habe nun in einer letzten Reihe Bestrahlungsversuche an mit Carmin gespeicherten Tieren ausgeführt.

Tier 1 (Kaninchen). Vorderer Pol der Milz 5 Minuten lang direct ohne Filter bestrahlt, ausserdem die mesenterialen Lymphdrüsen 5 Minuten lang ohne Filter. Beides exstirpiert nach 3 Stunden.



Tier 2 (Kaninchen). Ebenso behandelt. Milz und Drüse exstirpiert nach 6 Stunden.

Tier 3. Controllversuch. Milz freigelegt, 5 Minuten lang ohne Bestrahlung. Milz exstirpiert nach 6 Stunden.

Was die Milz anbetrifft, so waren die Keimcentren ebenso verändert wie in den früher beschriebenen Versuchen. Daneben befanden sich stets in der Milz schwere Pulpaveränderungen. Die reticulo-endothelialen Zellen zeigen sich mit Carminkörnchen, Hämosiderin und Chromatinkügelchen gefüllt. Letztere stammen ohne Zweifel von phagocytierten Leukocyten ab. Diese Pulpaphagocyten glichen genau den bei intermittierender chronischer Bestrahlung gefundenen Bildern. Alles das ist in diesem Falle Wirkung des Carmins; denn an nichtbestrahlten Tieren erzeugt die Carminspeicherung ganz ähnliche Phagocytosebilder seitens der carmingefärbten Pulpazellen und Sinusendothelien.

Interessant waren die Lymphknoten. Bei 5 Minuten langer directer Bestrahlung wurden nur die Keimcentren geschädigt. Die Follikelstränge zeigten gar keine Schädigung. Die vitalgefärbten Sinus- und Endothelzellen stellten sich stets ganz unverändert dar. Ab und zu war etwas Blutpigment vorhanden, aber nie so stark wie in der Milz, und niemals waren die Sinusendothelien mit Leukocytentrümmern wie in der Milz gefüllt.

Blutuntersuchungen.

Zum Schluss möchte ich über die Resultate der verschiedenen Blutuntersuchungen noch etwas sagen. Soviel ich weiss, sind in der Literatur keine Zählungen der Zellelemente im Tierblut nach Mesothoriumbestrahlung erwähnt. Dagegen haben Andere eingehend über das Blutbild nach Röntgenbestrahlung berichtet. Heincke und Pappenheim fanden absolute und relative Lymphopenie. Ziegler fand eine relative Lymphopenie und Leukocytose.

Ich möchte von zwei Kaninchen, bei denen ich öfters das gesamte Blutbild untersucht habe, berichten. Zu den Hämoglobinbestimmungen habe ich den neulich erschienenen Autenrieth-Königsbergerschen Apparat benutzt. Die Blutausstriche habe ich nach May-Grünwald gefärbt. Meine procentuale Zählung bezog ich gewöhnlich auf 300 weisse Zellen, ein paarmal auf 400 Zellen und ein paarmal auf 200 Zellen. Das Blut wurde immer ungefähr zur selben Zeit entnommen.

Kaninchen 199. Die Milzgegend im Laufe von 11 Tagen 10 mal bestrahlt, jeden Tag 2 Stunden lang aus einer Entfernung von 20 cm. In der Zeit wurden drei Zählungen gemacht. Alles blieb wesentlich unverändert.

Das Protokoll.

	Vor Bestrahlung	Am 3. Tage der Bestrahlung	Am 10. Tage der Bestrahlung
Hgb	55 pCt.	50 pCt.	60 pCt.
Rote Blutkörperchen	6 100 000	4 700 000	6 500 000
Weisse Blutkörperchen	9 100	9 300	9 700
Polymorphkernige	39 pCt.	35 pCt.	33 pCt.
Lymphocyten	56 „	63 „	65 „
Basophile	5 „	2 „	2 „



Es wurde weiter bestrahlt; im Laufe von 12 Tagen die Milz gegen 8mal, jedesmal 2 Stunden lang aus einer Entfernung von 1 cm.

	Blutbild	
	am 9. Tage	am 12. Tage
Hgb	68 pCt.	67 pCt.
Rote Blutkörperchen	6400000	6800000
Weisse Blutkörperchen	10600	9200
Polymorphkernige	35 pCt.	47 pCt.
Lymphocyten	61 „	48 „
Basophile	3 „	5 „

Das Mesothorium wurde zunächst auf der geschorenen Haut über der Milz an 5 aufeinanderfolgenden Tagen fixiert, jeden Tag 2 Stunden lang.

	Blutbild am 5. Tage
Hgb	66 pCt.
Rote Blutkörperchen	6500000
Weisse Blutkörperchen	6900
Polymorphkernige	42 pCt.
Lymphocyten	52 „
Basophile	6 „

Die Beschreibung der hierbei exstirpierten Milzstücke findet sich bei Versuchsreihe 3, Kaninchen 199.

Kaninchen 172. Es wurde in gleicher Weise bestrahlt und dieselben Bestimmungen gemacht, immer mit den gleichen unwesentlichen Schwankungen. Die weitere, 3 Wochen lang dauernde, continuierliche Bestrahlung der Milzgegendhaut ist schon unter Versuchsreihe 5, Tier Nr. 13, beschrieben worden. Ausserdem findet sich da die Beschreibung des exstirpierten Milzstückes.

Blutprotokoll während dieser 3 Wochen:

	am 1. Tage	am 11. Tage	am 21. Tage
Hgb	59 pCt.	64 pCt.	55 pCt.
Rote Blutkörperchen	5500000	6200000	6100000
Weisse Blutkörperchen	7000	5700	4000
Polymorphkernige	40 pCt.	53 pCt.	60 pCt.
Lymphocyten	58 „	41 „	33 „
Basophile	2 „	6 „	7 „

Eine noch weitere 16 Tage lang dauernde continuierliche Bestrahlung der Leberhautgegend ist schon unter Versuchsreihe 5, Tier Nr. 13, beschrieben worden. Ausserdem findet sich daselbst die Beschreibung der Leber und der übrigen Sectionsbefunde.

Blutprotokoll während dieser 16 Tage.

	Leberbestrahlung	
	am 9. Tage	am 14. Tage
Hgb	68 pCt.	60 pCt.
Rote Blutkörperchen	—	—
Weisse Blutkörperchen	7600	8800
Polymorphkernige	75 pCt.	72 pCt.
Lymphocyten	22 „	25 „
Basophile	2 „	3 „



Bei den früheren Bestimmungen betrug die Lymphocytenzahl nie weniger als 51 pCt. Daher halte ich für erwiesen, dass endlich doch nach sehr intensiver Bestrahlung und hochgradiger Zerstörung der Milz eine echte Blutveränderung statthat. Die Abnahme betrifft hier wie bei Röntgenbestrahlung am meisten die Lymphocyten und verhältnismässig sehr wenig die Leukocyten.

Gesamtresultat.

1. Auch bei lange dauernder Nah- und Fernbestrahlung der Milzgegend mit hohen Dosen von Mesothorium, bei denen man die schwersten Schädigungen des hämatopoetischen Apparates erwarten sollte, kommt es, wenn die Bestrahlung intermittierend ist, zu keiner nennenswerten Schädigung der Milz im Sinne einer Zerstörung der Follikelzellen. Es wird aber nach ziemlich intensiver intermittierender Bestrahlung eine Reizwirkung auf die Pulpazellen und Sinusendothelien in dem Sinne erzielt, dass sie Leukocyten und Erythrocyten stärker phagocytieren.

2. Bei langdauernder, continuierlicher Bestrahlung der über der Milz liegenden Haut findet nicht nur eine hochgradige Zerstörung der Follikelzellen der Milz, sondern auch eine Lähmung der Pulpazellen, d. h. ihrer Fähigkeit zu phagocytieren statt.

2. Die Schädigungen an freigelegten Organen betreffen in der Tat nur die wuchernden Zellen; die ruhenden Lymphocyten, besonders der Markstränge, sind sehr wenig empfindlich. Ebenso unempfindlich sind die Pulpazellen und die reticulo-endothelialen Elemente. Ueber das Schicksal der myeolischen Zellen kann ich nichts aussagen.

4. Bevor man wesentliche Veränderungen der Blutzellen erwarten kann, muss eine ziemlich weitgehende Zerstörung des Milzgewebes vorhanden sein. Auf den Hämoglobingehalt des Blutes oder auf die roten Blutkörperchen selbst ist keine Wirkung vorhanden, sogar nach einer drei Wochen langen intensiven Bestrahlung. In bezug auf die weissen Blutkörperchen kann man nach sehr intensiver Bestrahlung eine absolute und relative Lymphopenie erzeugen. Dass man eine Verminderung der Leukocyten erzeugen kann, ist unwahrscheinlich.

II. Versuche mit Transplantation.

Wie schon erwähnt, hoffte ich durch Transplantation vitalgefärbter Lymphknoten und Milzstücke, und zwar durch homo- und heteroplastische Transplantation, etwas über die verschiedene Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Zellarten und vielleicht auch über die Regeneration der einzelnen Elemente erfahren zu können. Weiter habe ich homoplastisch die mit Carmin vitalgefärbten Stücke auf trypanblaugefärbte Kaninchen überpflanzt, um die Einwanderung fremdartiger Elemente besser zu studieren.

Methode: Aus den mit Carmin vitalgefärbten, mesenterialen Lymphdrüsen eines Spenders habe ich im Durchmesser etwa 2 mm dicke Schnitte entnommen und diese möglichst bald auf den Empfänger überpflanzt. Die Transplantationen wurden unter die Rückenhaut gemacht; entweder 4 oder 6 auf jedes Tier. Nach verschiedenen Zwischenzeiten habe ich die transplantierten Stücke exstirpiert und nach Einbettung in



Paraffin untersucht. Zur Färbung benutzte ich Mayers Hämalaun. Die Ueberpflanzungen haben sich nicht alle in gleicher Weise verhalten. Unter ähnlichen Verhältnissen waren die Resultate aber einander genügend ähnlich, um vorsichtige Schlüsse ziehen zu können.

a) Lymphdrüsentransplantation.

Von Homotransplantationen machte ich im ganzen 32. Von diesen habe ich später 22 exstirpieren können. Es wurden nach 24 Stunden 6 Stücke entfernt. Zwei Stücke liessen sich nach 17 Tagen wieder finden; eines habe ich noch nach 33 Tagen gefunden. Die übrigen habe ich nach Intervallen von je 24 Stunden bis zu 12 Tagen exstirpiert.

Schon nach 24 Stunden waren viele Histiocyten zerstört und zeigten sich nur als Haufen frei im Gewebe liegender Carmingranula. Die Randsinuszellen hielten sich ziemlich gut. Caryorrhexis und Verschmelzung waren in den Muskelsträngen auffallend deutlich zu sehen.

Das Bild zeigte während der nächsten 12 Tage eine fortschreitende Nekrose, die aber auf die Markstrangzellen mehr und auf die Lymphocyten weniger übergriff. Bis zum 5. Tage konnte ich die Follikelstructur in den meisten Fällen erkennen, die Histiocyten im Anfang zum grössten Teil als Haufen freiliegender Granula. Nach etwa 5 Tagen verschwanden die letzteren allmählich aus dem inneren Gewebe und häuften sich unter der sich entwickelnden bindegewebigen Kapsel an. Dort lagen sie zum grössten Teil frei. Einige wurden aber von eingewanderten Phagocyten aufgefressen.

Die nach 17 Tagen exstirpierten Drüsen zeigten, statt einer weitergeschrittenen Nekrose, eine bessere Widerstandsfähigkeit, besonders in bezug auf die Lymphocyten. Letztere färbten sich noch schwach und zeigten ziemlich viel Carryorhexis und Verschmelzung. Man hat aber doch den Eindruck, dass sie ihre Lebensfähigkeit auffallend lange erhalten und sich wieder erholt hatten. Die Markstrangzellen sind nekrotisch, die Histiocytentrümmer finden sich unter der jetzt gut entwickelten entzündlichen Kapsel, entweder frei als Carmingranula oder in den eingewanderten Zellen phagocytiert. Ihre Zahl hat sehr abgenommen.

Die nach 33 Tagen exstirpierte Drüse färbt sich sogar noch besser als die vorher besprochene. Sonst ist das Bild im allgemeinen dasselbe und die verschiedenen Zellen verhalten sich gleich. Es sind keine Kernteilungsfiguren zu finden.

Die Empfänger, die ich vorher mit Trypanblau vital färbte, zeigen immer dasselbe Bild. Die blaugespeicherten Zellen erscheinen entweder als Bestandteile der neu entwickelten Kapsel oder als Phagocyten unmittelbar innerhalb derselben. Sie dringen nie weit in die Drüse hinein, sondern bleiben vielmehr in der äussersten Zone und in manchen Fällen fressen sie die freiliegenden Carmingranula auf.

Von Drüsentransplantationen auf Meerschweinchen habe ich im ganzen bloss 9 zurückgewonnen, obwohl ich 18 Stücke überpflanzte. In der Tat konnte ich keine Drüse nach Ablauf von mehr als 8 Tagen finden. In bezug auf die 9 gefundenen Stücke habe ich nichts weiter erzielen können. Die Nekrose fing schneller an und schritt intensiver



fort. Die Beziehungen der verschiedenen Zellen aber blieben wesentlich unverändert.

In bezug auf die Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Zellen der Lymphdrüsen gegen Transplantation kann ich auf Grund dieser Reihe feststellen, dass die Zellen der Markstränge am empfindlichsten sind und dass die reticulo-endothelialen Zellen etwas weniger empfindlich sind als die Markstrangzellen, aber empfindlicher als die Zellen der Rindenknötchen.

b) Milztransplantation.

Von Heterotransplantationen auf Meerschweinchen habe ich 12 gemacht, und zwar 6 nach verschiedenen Intervallen bis zu 14 Tagen wiedergefunden. Hierbei gingen zuerst die Pulpazellen zugrunde, und zwar nach 4 Tagen fand ich nur eine nekrotische Masse an entsprechender Stelle. Freiliegend in der Masse waren zahlreiche Carmingranula und einige grosse Histiocyten, die keine Kerne zeigten, vorhanden. Am interessantesten war, dass die Lymphocyten viel besser erhalten blieben, und in allen Stückchen bis zu 14 Tagen konnte man noch Follikel constatieren.

Von Homotransplantationen habe ich 6 gemacht, und zwar 5 nach verschiedenen Intervallen bis zu 14 Tagen wiedergefunden. In diesen Milzstückchen gingen die Pulpazellen wieder zuerst zugrunde. Interessant war es, dass die Follikel sich hier nicht so gut erhielten wie in den Meerschweinchen. Weil ich meine Homotransplantationen nur an einem Kaninchen gemacht habe, möchte ich kein Gewicht darauf legen. Ob Lymphocyten oder Histiocyten hier mehr geschädigt sind, kann ich nicht entscheiden.

Auf Grund dieser Milzserie kann ich nur feststellen, dass die Pulpazellen die empfindlichsten gegen Transplantationen sind und ferner, dass die Lymphfollikel die grösste Widerstandsfähigkeit besitzen, eine grössere als die Histiocyten.

III. Weitere functionelle Prüfung.

Andere Autoren (Hoffmann und Langerhans, Siebel, Kiyono) haben schon lange angegeben, dass die Lymphdrüsen zu den im Blut kreisenden Fremdkörpern im grossen und ganzen keine Beziehung zeigen. Diese Tatsache lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass die im Blutstrom vorhandenen Fremdkörper mit den reticulo-endothelialen Zellen nicht in directe Berührung kommen. Daher habe ich nach vitaler Speicherung eine Aufschwemmung schwarzer chinesischer Tusche subcutan in das Kniekehlengebiet injiziert. Wie erwartet, zeigte sich nachher die Drüse ganz schwarz. Mikroskopisch fand ich die Tusche in den schon carmingefärbten reticulo-endothelialen Zellen phagocytiert. In den so behandelten Drüsen habe ich nie Tusche in den Lymphocyten gefunden.

Aus diesen letzten einfachen Versuchen muss man entnehmen, dass die reticulo-endothelialen Zellen der Lymphdrüsen sich in bezug auf zugeführte Fremdkörper wie die der Milz, des Knochenmarkes und andere verhalten und functionell scharf von den Lymphocyten zu trennen sind.



Zusammenfassung.

Aus den verschiedenen Prüfungsserien, welche ich über das Verhalten der reticulo-endothelialen Zellelemente (Histiocyten) angestellt habe, lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Der reticulo-endotheliale Apparat der Milz und der Lymphknoten verhält sich gegenüber der Bestrahlung von γ-Strahlen auffallend widerstandsfähig und unterscheidet sich dadurch wesentlich von dem mit ihm räumlich eng verbundenen lymphatischen Apparat. Während die Lymphocyten relativ schnell und leicht geschädigt werden (Heineke), lassen sich derartige Schädigungen für die histiocytären Elemente überhaupt nicht oder nur in geringem Umfange nachweisen; wohl aber tritt bei länger dauernder intermittierender Bestrahlung eine Reizung der Histiocyten in dem Sinne auf, dass sie stärker wie sonst allerlei Zellelemente phagocytieren. Dieser Reizzustand geht bei continuierlicher starker Bestrahlung in einen Lähmungszustand über. Auffallend war bei den Bestrahlungsversuchen, dass selbst bei Nahbestrahlung mit relativ hohen Dosen (50 mg RaBr) eine wesentliche Veränderung des Blutbildes nicht beobachtet wurde, auch die Tiere sich auffallend resistent verhielten und erst bei tagelang fortgesetzter continuierlicher Nahbestrahlung eine Schädigung des Gesamtorganismus aufwiesen.

Das unterschiedliche Verhalten zwischen den reticulo-endothelialen Elementen, zu denen auch die Pulpazellen gehören, einerseits und der lymphocytären Elemente andererseits, wie es sich bei den Bestrahlungen ergab, liess sich auch an den Lymphknoten bei Zufuhr körperlicher Substanzen durch den Lymphstrom feststellen, indem sich nur die reticulo-endothelialen Elemente, aber nicht die Lymphocyten an der Aufnahme der Fremdkörper beteiligten. Bei homologen und heterologen Transplantationen erwiesen sich die reticulo-endothelialen Elemente im ganzen weniger widerstandsfähig als die lymphocytären Zellen. Bei dem Untergang der genannten Zellen wurden die von ihnen gespeicherten Farbstoffe frei und von dem von dem Körper des Empfängers gebildeten Granulationsgewebe resorbiert. Die Unterscheidung zwischen den untergehenden reticulo-endothelialen Elementen des Empfängers konnte bei differenter Vitalfärbung der beiden Tiere leichter wie mit den bisherigen Methoden durchgeführt werden. Es zeigte sich, dass selbst bei homoplastischer Transplantation eine Wiederbelebung des Milz- oder Lymphdrüsengewebes nicht oder nur vorübergehend in den Lymphocyten zustande kommt, während die reticulo-endothelialen Elemente regelmässig zugrunde gehen.

Literatur.

1. Anitschkow, Ueber experimentell erzeugte Ablagerungen doppelbrechender Lipoide in der Milz und im Knochenmark. Zieglers Beitr. 1913. Bd. 57.
2. Goldmann, Die äussere und innere Secretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. Verhandl. d. deutschen Path. Ges. 14. Tagung. Erlangen 1910.
3. Heineke, Wie verhalten sich die blutbildenden Organe bei der modernen Tiefenbestrahlung? Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 48. — Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 14. H. 1 u. 2. — Derselbe, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1905. Bd. 78.



4. Hoffmann und Langerhans, Ueber den Verbleib des in die Circulation eingeführten Zinnobers. Virchows Arch. 1869. Bd. 48.
5. Kiyono, Die vitale Carminspeicherung. 1914. Gustav Fischer.
6. Landau, Zur Physiologie des Cholesterin-Stoffwechsels. Zieglers Beitr. 1914. Bd. 58.
7. Pappenheim, Experimentelle Beiträge zur neueren Leukämietherapie. Diese Zeitschr. Bd. 15.
8. Pappenheim und Fukushi, Neue Exsudatstudien und weitere Ausführungen über die Natur der lymphoiden peritonealen Entzündungszellen. Fol. haem. 1913. XVII.
9. Ribbert, Die Abscheidung intravenös injicierten gelösten Carmins in den Geweben. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 4.
10. Siebel, Ueber das Schicksal von Fremdkörpern in der Blutbahn. Virchows Arch. 1886. Bd. 104.
11. K. Ziegler, Experimentelle Untersuchungen über die Histogenese der myeloiden Leukämie. 1906. Gustav Fischer.



XXVIII.

Aus dem physiologisch-chemischen Laboratorium des städtischen Krankenhauses im Friedrichshain in Berlin.

Ueber Vergleichung der Wirksamkeit von Verbindungen des Hexamethylentetramins.

Von

Prof. **H. Boruttau.**

Seitdem durch die grundlegenden Untersuchungen von Nicolaier[1]) das Hexamethylentetramin unter dem Namen Urotropin als inneres Harnantisepticum in den Heilschatz eingeführt worden ist, hat es sich nicht nur in Gestalt der freien Base als solches dauernd bewährt, sondern man ist auch bemüht gewesen, Salze und andere Verbindungen herzustellen, welchen teils allgemeine Vorzüge vor dem freien Hexamethylentetramin zukommen sollen, teils besondere Indicationen bei bestimmten Erkrankungen zugeschrieben werden.

Ich habe in den letzten Jahren es unternommen, eine grosse Zahl der in den Handel gebrachten Verbindungen des Hexamethylentetramins und auch einige bisher in der Oeffentlichkeit noch nicht oder wenig bekannt gewordene auf ihr physiologisches Verhalten zu untersuchen, soweit es für die hauptsächlichen therapeutischen Verwendungen in Betracht kommt.

Die harnantiseptische Wirkung des reinen Urotropins beruht nach Nicolaier darauf, dass der aus der Niere ausgeschiedene Harn die Base zwar im unzersetzten Zustande enthält, dass aber aus ihm bei der in der Blase und den Harnwegen vorhandenen Körpertemperatur allmählich Formaldehyd abgeschieden wird und die Entwicklung von Mikroorganismen aus eingedrungenen Keimen verhindert. Wässerige Lösungen von Hexamethylentetramin wirken zwar etwas antiseptisch, indessen verhindert Zusatz der Base zu bereits gelassenem Harn nicht die Entwicklung des Micrococcus ureae und damit verbundene ammoniakalische Gärung; nach Urotropineinnahme dagegen kann der Harn tagelang im Brutschrank aufbewahrt werden und bleibt dabei klar und von saurer Reaction, ohne dass sein Aciditätsgrad gegen die Norm wesentlich erhöht zu sein braucht.

Der nach Urotropineinnahme gelassene Harn besitzt ferner ein erhöhtes Lösungsvermögen für Harnsäure, also eine bei Gicht und harnsaurer Diathese wichtige Eigenschaft; auch wenn er vorher die Eigenschaft, zugesetzte Harnsäure zu lösen, nicht besass, oder, wie es nicht selten der Fall ist, beim Rühren mit Harnsäure bei Körpertemperatur

1) Zeitschr. f. klin. Med. (Festschrift für W. Ebstein.) 1899. Bd. 38.



von der ihm enthaltenen noch abgab, so vermag er nach der Einnahme des Hexamethylentetramins zugerührte Harnsäure zu lösen, während Lösungen der Base in Wasser oder Harn diese Fähigkeit nicht zukommt [Orlowski[1])].

Grössere Dosen Hexamethylentetramin wirken endlich diuretisch. Der Mensch verträgt meist ohne Schaden bis zu 10 g pro die; auch Tieren hat man entsprechende Mengen ohne nachteilige Folgen geben können, während in anderen Fällen, wenn auch nur vorübergehend, Blutharnen auftrat; beim Menschen ist gelegentlich auch schon nach wenigen Gramm Harndrang und Schmerzhaftigceit der Blase und Harnwege beobachtet worden.

Vermeidung solcher unerwünschter Nebenwirkungen und Erhöhung der drei besprochenen Wirkungen: innere harnantiseptische Wirkung, harnsäurelösendes Vermögen des Harns und Steigerung der Diurese hat man dadurch erstrebt, dass man Verbindungen der Base herstellte teils mit organischen Säuren, die im Organismus wesentlich zu Kohlensäure verbrannt und als kohlensaures Alkali ausgeschieden werden, teils mit Stoffen von milder antiseptischer Wirkung wie Borsäure, Chinasäure und Camphorsäure. Endlich hat man auch die Combination mit Stoffen von mehr specifischer Wirksamkeit, wie Salicylsäure, Sulfosalicylsäure, Hydrochinon u. a. versucht.

Ich gebe im folgenden die Ergebnisse von Versuchen, die harnantiseptische Wirkung, geschätzt durch die Dauer des Widerstands gegen die ammoniakalische Harngärung im Brutschrank, sowie die Erhöhung der harnsäurelösenden Fähigkeit des Harns bei einer grösseren Zahl von Hexamethylentetraminpräparaten zu vergleichen. Es wurde dabei im Gegensatz zu der Mehrzahl der vorliegenden, meist klinischen, Arbeiten darauf geachtet, mit äquimolecularen Mengen zu arbeiten. Nach Möglichkeit wurde die diuretische Wirkung der Präparate beachtet und auf Gleichförmigkeit der Diät und völlige Vermeidung anderer Medicamente gesehen. Versuchsperson war ich ausnahmslos selbst.

Ueber die chemische Zusammensetzung der Präparate wird bei ihrer Erwähnung das Nötige gesagt werden, zum Teil auch über das Schicksal der neben dem Hexamethylentetramin vorhandenen Componente.

A. Allgemeine harnantiseptische Wirkung.

1. Nicht steril aufgefangener Harn wurde nach 24stündigem Aufenthalt im Thermostaten trübe und alkalisch, und roch stark nach Ammoniak.

2. Nach Einnahme von 0,5 g Urotropin war der am folgenden Morgen aufgefangene Harn nach zweitägigem Aufenthalt im Thermostaten sauer und klar, am dritten Tage trübe und schwach alkalisch. Nach Einnahme von 1 g von derselben Substanz war der Harn nach 3 Tagen noch sauer, nach 4 Tagen neutral, am 5. Tage stark alkalisch, trübe und stinkend.

3. Anhydromethylencitronensaures Hexamethylentetramin kommt unter den beiden Bezeichungen Neu-Urotropin (Schering) und Helmitol

1) Zeitschr. f. klin. Med. 1900. Bd. 40. S. 331.



(Elberfelder Farbenfabriken) in den Handel. 246 Teile dieses Salzes entsprechen 140 Urotropin.

Nach Einnahme von 1,5 g desselben (was etwas mehr als 0,5 g Urotropin entsprechen würde) war der am folgenden Morgen entleerte Harn nach 5 tägigem Aufenthalt im Thermostaten noch klar, sauer und aromatisch riechend. Nach Einnahme von 3 g derselben Substanz hatte er diese Eigenschaften auch nach 10 tägigem Aufenthalt im Thermostaten noch bewahrt.

4. Metaborsaures Hexamethylentetramin ist als Borovertin (Akt.-Ges. für Anilinfabrikation) im Handel; 281 Teile entsprechen 140 Teilen Urotropin.

Nach Einnahme von 1,0 g desselben war der Harn nach zwei Tagen noch sauer, am dritten trübe und alkalisch. Nach Einnahme von 2,0 g war der Harn am vierten Tage neutral, am fünften trübe und alkalisch. Die Verbindung wirkte also in äquimolecularer Menge wie Urotropin.

5. Citronensaures Hexamethylentetramin: Die Herstellung dieses Salzes ist der Firma Joh. Wülfing in Berlin patentiert. 349 Teile entsprechen 140 Teilen Urotropin.

Nach Einnahme von 1,5 g des Salzes war der Harn nach 5 Tagen noch sauer, am 6. neutral, am 7. alkalisch. Nach Einnahme von 3 g war der Harn noch am 8. Tage sauer.

6. Borcitronensaures Hexamethylentetramin wurde von der Firma Athenstädt & Redeker in Hemelingen hergestellt und vor einigen Jahren von mir untersucht. 370 Teile des Salzes entsprechen 140 Teilen Urotropin.

Nach Einnahme von 1,5 g desselben wurde der Harn noch nach 7 Tagen sauer befunden, nach Einnahme von 3 g noch am 12. Tage.

7. Orthophthalsaures Hexamethylentetramin ist bisher noch weder in der chemischen noch pharmaceutischen Literatur beschrieben. Das von mir aus seinen Componenten hergestellte Salz entspricht in 230 Teilen 140 Teilen Urotropin.

Nach Einnahme von 1 g desselben (was etwas mehr als 0,5 g Urotropin entspricht) war der Harn noch am 10., nach Einnahme von 2 g noch am 12. Tage sauer und klar.

8. Phthalcitronensaures Hexamethylentetramin wurde von der Firma Atenstädt & Redeker probeweise dargestellt und von mir untersucht: 464 Teile entsprechen 140 Teilen Urotropin.

Nach Einnahme von 1,5 g hielt sich der Harn im Thermostaten bis zum 7., nach Einnahme von 3 g bis zum 11. Tage sauer.

9. Salicylsaures Urotropin wird von Merck als Saliformin in den Handel gebracht. 278 Teile entsprechen 140 Teilen Urotropin.

Nach Einnahme von 1 g hielt sich der Harn im Thermostaten bis zum 8., nach Einnahme von 2 g bis zum 10. Tage sauer.

10. Die Verbindung eines Moleculs Hexamethylentetramin mit einem Molecül Sulfosalicylsäure wird von J. D. Riedel unter der Bezeichnung Hexal in den Handel gebracht. 358 Teile derselben entsprechen 140 Teilen Urotropin.

Nach Einnahme von 1,5 g Hexal blieb der im Thermostat aufbewahrte Morgenharn 3 Tage klar und sauer, wurde am 4. neutral und am 5. alkalisch. Nach 3 g erfolgte dies erst am 7. Tage.

11. Die Verbindung zweier Molecüle Hexamethylentetramin mit der Sulfosalicylsäure, das Neohexal von J. D. Riedel hat mir gleichfalls zur Untersuchung vorgelegen. 249 Teile entsprechen 140 Teilen Urotropin.

Nach Einnahme von 1 g Neohexal verhielt sich der Harn wie nach Einnahme von 1,5 g Hexal, nach Einnahme von 2 g Neohexal wie nach Einnahme von 3 g Hexal.

12. Das Salz des Urotropins und der (zweibasischen) Camphorsäure wird von den Höchster Farbwerken unter der Bezeichnung Amphotropin in den Handel gebracht. 240 Teilen entsprechen 140 Teilen Urotropin.

Nach Einnahme von 1 g Amphotropin blieb der Harn noch am 7., nach Einnahme von 2 g noch am 10. Tage klar, sauer und aromatisch riechend.

Nicht untersucht habe ich ausser den therapeutisch kaum in Frage kommenden Verbindungen: Bromäthyl-Hexamethylentetramin, Jodäthyl-Hexamethylentetramin und Jodoform-Hexamethylentetramin, von früher empfohlenen Producten: 13. Das chinasaure Salz, von der Chemischen Fabrik auf Aktien vorm. Schering als Chinotropin eingeführt; 14. die Verbindung von Resorcin (Metadioxybenzol) und Hexamethylentetramin, von v. Heyden-Radebeul als Hetralin in den Handel gebracht; 15. die von Wülfing unter dem Namen Cystopurin in den Handel gebrachte Doppelverbindung des Hexamethylentetramins mit Natrium aceticum.

16. Dagegen habe ich das Verhalten einer Hexamethylentetraminverbindung geprüft, die ich vor etwa drei Jahren hergestellt habe, und die vielleicht identisch ist mit einem von Weintraud[1]) gelegentlich erwähnten, von Schering hergestellten „Urotropin-Atophan". Die aus je einem Molecül Hexamethylentetramin und Phenylcinchoninsäure bestehende Verbindung entspricht mit 389 Teilen 140 Teilen Urotropin.

Einnahme von 2 g bewirkte, dass der Morgenharn sich im Thermostaten bis zum 7. Tage sauer hielt. Eine grössere einmalige Dosis wurde aus naheliegenden Gründen nicht genommen.

Ueberblicken wir die Ergebnisse dieser vergleichenden Prüfung der allgemeinen harnantiseptischen Wirkung, so ist nicht zu verkennen, dass das Bestreben, durch Verbindung des Hexamethylentetramins mit einem Antisepticum die Wirkung zu steigern, vielfach verwirklicht ist. So bei der Combinierung mit Salicylsäure, Phthalsäure, Camphorsäure. Dies ist um so bemerkenswerter, als im Gegensatz zur schwer im Wasser löslichen freien Salicylsäure das Natriumsalicylat kaum antibakteriell wirkt (Harn mit Zusatz desselben fault im Thermostaten sehr schnell), und als die Phthalsäure ein ziemlich schwaches Antisepticum ist. Merkwürdig ist, dass die Combination mit Borsäure die Wirkung der freien Base so wenig übertrifft. Andererseits ist die kräftige harnantiseptische Wirkung

1) Die Therapie der Gegenwart. 1911. S. 97.



der Salze mit der Anhydromethylencitronensäure und mit der Citronensäure bemerkenswert. In Verbindung mit Borsäure und Phthalsäure wirkt letztere besonders erhöhend auf die allgemeine harnantiseptische Wirkung der Base.

B. Erhöhung des Lösungsvermögens für Harnsäure.

Bei einer Reihe der erwähnten Verbindungen ist die dem Hexamethylentetramin als solchem zukommende Eigenschaft, das Lösungsvermögen des Harns für Harnsäure zu erhöhen, bei der Auswahl der Componente offenbar mitbestimmend gewesen, in der Absicht, das innere Harnantisepticum gleichzeitig zum Gichtmittel zu machen, so bei der Anhydromethylencitronensäure, der Citronensäure und der Salicylsäure, auf deren isolierte Anwendung und mit anderen Stoffen combiniert, in dieser Richtung ich hier kaum zurückzukommen brauche.

Die von mir hinsichtlich des Einflusses auf das Harnsäurelösungsvermögen des Harns angestellten Selbstversuche mit den erwähnten Stoffen leiden einigermassen an dem Mangel, dass völlige Gleichfömigkeit der Diät hinsichtlich des Puringehalts nicht eingehalten, dementsprechend auch Gleichheit der Harnsäureausscheidung in den Morgenharnen ebenso wenig wie Analogie der Concentration erzielt wurde; dagegen wurde auf Gleichheit der Flüssigkeitsaufnahme an den Tagen der Medicamentaufnahme möglichst geachtet, um deren Wirkung auf die Diurese einigermassen beurteilen zu können. Trotzdem lassen die Ergebnisse auffallendere Unterschiede der Wirkung der Präparate auf das Harnsäurelösungsvermögen deutlich genug hervortreten.

Wird zu normalem Harn bei Körpertemperatur ein Ueberschuss von reiner kristallinischer Harnsäure einige Stunden lang hinzugerührt oder der Harn damit geschüttelt, so kann derselbe bei Bestimmung des Gehalts vor und nach dieser Procedur etwas an Harnsäure angereichert erscheinen, er kann den gleichen Gehalt zeigen, oder aber auch nicht unerhebliche Mengen seiner eigenen Harnsäure verlieren, die also zu der kristallinischen hinzu ausfällt, so dass der Harn dann ärmer an Harnsäure ist als vorher. In den in meinen Versuchen zwischen beziehungsweise vor und nach den Medicamenteinnahmen angestellten Controllanalysen war letzteres sogar überwiegend der Fall:

So hatten in einem Fall die 400 ccm Morgenharn
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0294 pCt. (Gesamtmenge 0,1176 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0323 „
also neu aufgenommen 0,0029 pCt. = $^1/_{10}$ der vorhanden gewesenen.

In einem anderen Falle hatten die 400 ccm Morgenharn
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0300 pCt. (Gesamtmenge 0,1200 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0281 „
also verloren 0,0019 pCt. = $^1/_{15}$ der vorhanden gewesenen.

In einem dritten Fall hatten 500 ccm Morgenharn
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0214 pCt. (Gesamtmenge 0,1070 g)
nach Schütteln mit Harnsäure . . 0,0181 „
also verloren 0,0033 pCt. = $^1/_6$ der vorhanden gewesenen.



Nach Aufnahme einiger der zuvor besprochenen Hexamethylentetraminpräparate stellte sich das Verhalten der Harnsäure dar wie folgt:

1. 0,5 g Urotropin: Gesamtmorgenharn 400 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0515 pCt. (Gesamtmenge 0,2060 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0404 „
also verloren 0,0111 pCt. = $^1/_5$ der vorhanden gewesenen.

Dasselbe, 1 g: Morgenharn 420 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0434 pCt.
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0324 „
also verloren 0,0110 pCt. = $^1/_4$ der vorhanden gewesenen.

Dasselbe, 2 g: Morgenharn 450 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0434 pCt. (Gesamtmenge 0,1953 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0781 „
also neu aufgenommen 0,0347 pCt. oder über $^4/_5$ der vorhanden gewesenen.

2. 1,5 g Helmitol: Morgenharn 450 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0496 pCt. (Gesamtgehalt 0,2232 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0270 „
also verloren 0,0226 pCt. oder fast $^1/_2$ der vorhanden gewesenen.

Dasselbe, 3 g: Morgenharn 450 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0288 pCt. (Gesamtmenge 0,1296 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0315 „
also Zunahme 0,0127 pCt. oder über 40 pCt. der vorhanden gew.

3. 1,3 g Borovertin: Morgenharn 400 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0210 pCt. (Gesamtmenge 0,0820 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0391 „
also Zunahme 0,0181 pCt. = 90 pCt. der vorhanden gewesenen.

Dasselbe, 2,6 g: Morgenharn 450 g,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0560 pCt. (Gesamtmenge 0,2420 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0840 „
also Zunahme 0,0288 pCt. oder über 50 pCt. der vorhanden gew.

4. 1,5 g Citronensaures Hexamethylentetramin: Morgenharn 400 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0517 pCt. (Gesamtmenge 0,02284 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,1109 „
also Zunahme 0,0538 pCt., nahezu soviel wie vorhanden gewesen.

Dasselbe, 3 g: Morgenharn 500 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0347 pCt. (Gesamtmenge 0,1735 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0704 „
also Zunahme 0,0357 pCt., mehr als vorhanden gewesen.

5. 1,5 g Borcitronensaures Hexamethylentetramin: Morgenharn 310 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0818 pCt. (Gesamtmenge 0,2536 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,1180 „
also Zunahme 0,0362 pCt. = 45 pCt. der vorhanden gewesenen.



Dasselbe, 3 g: Morgenharn 500 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0490 pCt. (Gesamtmenge 0,2450 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0899 „
also Zunahme 0,0409 pCt. = $^4/_5$ der vorhanden gewesenen.

6. 1,2 g Orthophthalsaures Hexamethylentetramin: Morgenharn 500 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0350 pCt. (Gesamtmenge 0,1750 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0256 „
also verloren 0,0094 pCt., also über $^1/_3$ der vorhanden gewesenen.

Dasselbe, 2,4 g: Morgenharn 500 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0300 pCt. (Gesamtmenge 0,1500 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0611 „
also Zunahme 0,0311 pCt., also mehr als vorhanden gewesen.

7. 1,2 g Phthalcitronensaures Hexamethylentetramin: Morgenharn 500 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0308 pCt. (Gesamtmenge 0,1540 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0420 „
also Zunahme 0,0112 pCt., oder nahe 40 pCt. der vorhanden gew.

Dasselbe, 2,4 g: Morgenharn 500,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0330 pCt. (Gesamtmenge 0,1650 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . . 0,0673 „
also Zunahme 0,0343 pCt., mehr als vorhanden gewesen.

8. Saliformin wurde nicht geprüft. 1,5 g Hexal: Morgenharn 400 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0431 pCt. (Gesamtmenge 0,1724 g)
nach Schütteln mit Harnsäure . . 0,0484 „
also Zunahme 0,0053 pCt. = $^1/_8$ der vorhanden gewesenen.

Dasselbe, 3 g: Morgenharn 450 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0350 pCt. (Gesamtmenge 0,1475 g)
nach Schütteln mit Harnsäure . . 0,0571 „
also Zunahme 0,0271 pCt. = $^3/_4$ der vorhanden gewesenen.

9. 1 g Neohexal: Morgenharn 400 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0511 pCt. (Gesamtmenge 0,2044 g)
nach Schütteln mit Harnsäure . . 0,0510 „
also Verlust 0,0001 pCt., fast gleich geblieben.

Dasselbe, 2 g: Morgenharn 400 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0538 pCt. (Gesamtmenge 0,2132 g)
nach Schütteln mit Harnsäure . . 0,0462 „
also Verlust 0,0076 pCt. = $^1/_7$ der vorhanden gewesenen.

10. 2 g Amphotropin: Morgenharn 200 ccm,
frischgelassen Harnsäuregehalt . . 0,0882 pCt. (Gesamtmenge 0,1764 g)
nach Schütteln mit Harnsäure . . 0,0619 „
also Verlust 0,0263 pCt. = 30 pCt. der vorhanden gewesenen.



11. 2 g Phenylcinchoninsaures Hexamethylentetramin: Morgenharn 400 ccm,

frischgelassen Harnsäuregehalt . .	0,0698 pCt.	(Gesamtmenge 0,2692 g)
nach Rühren mit Harnsäure . . .	0,0688 „	
also Verlust	0,0010 pCt.	oder fast gleich geblieben.

Ueberblicken wir die Ergebnisse dieser Versuche der vergleichenden Prüfung der Wirkung auf das harnsäurelösende Vermögen des Harns, so finden wir, dass gegenüber der Base selbst eine Verstärkung desselben erreicht scheint durch die Verbindung mit der Citronensäure, Borsäure, Borcitronensäure und Phthalcitronensäure, sowie auch, wenn auch etwas weniger deutlich, mit der Sulfosalicylsäure, bei deren Combination mit einem Molecül Hexamethylentretramin, während deren Combination mit zwei Molecülen hierin zurücksteht.

Recht interessant ist das Verhalten des phenylcinchoninsauren Salzes: Dass hier die einzige, auffälligere und mit Sicherheit auf das Medicament zurückzuführende Steigerung der ausgeschiedenen Harnsäure zu verzeichnen ist, kommt offenbar auf Rechnung der Phenylcinchoninsäure, deren Wirkung in dieser Hinsicht ja durch die Arbeiten von Nicolaier und Dohrn bekannt ist[1]). Die dem Urotropin zukommende Fähigkeit, die Lösung der Harnsäure im Harn zu begünstigen, erscheint nach dem Versuch wenig ausgesprochen, woran die einmalige Dosis mit geringem Hexamethylentetramingehalt beteiligt sein mag. Die Trübung des Atophanharns durch feinverteilten Uratniederschlag erschien mir aber in zahlreichen Selbstversuchen, die ich mit dieser Verbindung angestellt habe, vermindert. Auch hat sich in therapeutischen Versuchen, die Dr. Gudzent an Privatpatienten ausgeführt hat, eine gegenüber der freien Phenylcinchoninsäure beschleunigte schmerzlindernde Wirkung herausgestellt. Bekanntlich ist diese Wirkung bei der Beurteilung der Anwendung des Atophans und seiner Derivate neuerdings in den Vordergrund gestellt worden neben dem Bestreben, lösliche und geschmackfreie Präparate zu gewinnen. Die Verbindung mit Hexamethylentetramin lässt freilich den bitteren Geschmack der Phenylcinchoninsäure besonders hinterher nach der Einnahme deutlich hervortreten.

Eine antineuralgische und sedative Wirkung scheint nach dem, was seit seiner Einführung bekannt geworden ist, auch dem sulfosalicylsauren Hexamethylentetramin oder Hexal in hohem Masse zuzukommen und ergänzt so die, wie aus obiger Zusammenstellung hervorgeht, ihm zukommenden Eigenschaften der Base, von denen die allgemeine harnantiseptische kräftig ausgesprochen ist, wenn auch nicht in gleich hohem Grade wie bei einigen anderen Salzen, denen dafür vielleicht andere Mängel anhaften.

Von einer starken diuretischen Wirkung lässt sich in den vorstehend beschriebenen Versuchen mit einmaliger Aufnahme der Hexamethylentetraminpräparate noch nicht reden; indessen war die Menge des Morgenharns ceteris paribus am reichlichsten nach Aufnahme der grösseren,

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 93. S. 331.



1 g der Base entsprechenden Mengen der Verbindungen mit Citronensäure, Anhydromethylencitronensäure, Borcitronensäure und Phthalcitronensäure. Ich habe mich durch einige Versuche mit täglich mehrmaliger Einnahme dieser Stoffe auch überzeugen können, dass die tägliche Harnmenge nicht unbeträchtlich gesteigert wird. Ebenso habe ich gefunden, dass bei Einnahme von Hexal in Halbgrammdosen während mehrerer Tage geradezu starke Diurese erzielt wird. Dass mit der im Cystopurin vorliegenden Combination des Hexamethylentetramins mit Natriumacetat eine Diuresesteigerung beabsichtigt ist, liegt auf der Hand; ob die eingeführte Natriumacetatmenge dazu genügt, kann ich nicht sagen, da ich mit dem Präparat keine Versuche angestellt habe.

Die in dieser Arbeit beschriebenen vergleichenden Prüfungsresultate einer Anzahl von Verbindungen des Hexamethylentetramins können natürlich auf Vollständigkeit nicht Anspruch machen und allein nicht genügenden Massstab abgeben, welcher Körper eventuell in bestimmten Krankheitsfällen indiciert ist. Gegenüber der einfachen Prüfungsart der allgemeinen harnantiseptischen Wirkung ist vor allem eine Untersuchung der specifischen Beeinflussung verschiedener bei Infectionen der Harnorgane in Betracht kommender Bakterien notwendig. Eine solche Untersuchung ist zurzeit an der bakteriologischen Abteilung unter meiner Mitwirkung im Gange, und es wird über ihre Ergebnisse später berichtet werden.



XXIX.

Zur Harnsäurebestimmung im Blutserum.

Von

Dr. **Jos. Ziegler,** Kiefersfelden (Oberbayern).

Cand. med. Paul Sack hat aus der II. medicinischen Klinik in Berlin eine Arbeit veröffentlicht[1]), die sich mit meiner Methode der Harnsäurebestimmung im Blut[2]) befasst, und kommt zu dem Schlusse: „Somit ist die Methode in der Fassung, in der sie jetzt vorliegt, für die Harnsäurebestimmung wohl nicht verwendbar".

Das veranlasste mich, meine Methode wiederholt nachzuprüfen und nach etwaigen Fehlerquellen zu fahnden, deren Vermeidung wohl mir selbst geläufig ist, die aber dem weniger mit der Methode Vertrauten vielleicht unterlaufen und zu Fehlresultaten führen könnten.

Meine Methode ist eine rein empirische, es muss somit genauestens nach den von mir gegebenen Vorschriften gearbeitet werden. Besonders die Bestimmung des Harnsäuretiters mittelst der $KMnO_4$-Lösung ist für die Beurteilung der weiteren Resultate von grossem Belang. Habe ich z. B. meine $KMnO_4$-Lösung so eingestellt, dass 5 ccm dieser Lösung genau = 0,01 Harnsäure entsprechen, so ist es durchaus nicht gleichgültig, ob ich zur Bestimmung dieses Titers einmal die 0,01 Harnsäure in NaOH oder KOH, ein andermal in H_2SO_4 gelöst habe. Viele Versuche haben mich überzeugt, dass beim Lösen der Harnsäure in NaOH oder KOH schon nach kurzer Zeit eine Zersetzung der Harnsäure eintritt, und dass diese Harnsäurelösung gegenüber einer Lösung in H_2SO_4 wesentlich andere Werte beim Titrieren mit $KMnO_4$ ergibt. Es ist sogar ein Unterschied, ob man die Harnsäure kalt oder unter Erwärmen löst, ob man bei Zimmertemperatur, bei 60° oder bei 90° titriert; und weil es nicht immer leicht ist, namentlich bei grösseren Harnsäurewerten, die Endreaction scharf zu erkennen, habe ich auch für die Titration ein sich stets gleichbleibendes und streng einzuhaltendes Verfahren angegeben.

Wenn man Blutserum — ich spreche hier nur von Rinderblutserum, das allein für meine letzten Versuche mir in ausreichender Menge zur Verfügung stand — ohne jeglichen Zusatz von Harnsäure nach meiner Methode behandelt, so erhält man allerdings eine je nach der Qualität des Serums wechselnde geringe Ausflockung, die bei der Titration mit $KMnO_4$ (5,0 ccm $KMnO_4$ = 0,01 Harnsäure angenommen) 0,4—0,6 ccm Permanganatlösung reduciert. Von 6 Wochen lang dialysiertem sterilen

1) Diese Zeitschr. 1913. Bd. 14. H. 3.

2) Münchener med. Wochenschr. vom 20. Mai 1913.



Rinderserum, das durch Eindunsten im Vacuum wieder auf seinen ursprünglichen Eiweissgehalt gebracht worden war, erhielt ich aus 10 ccm Serum nach meiner Methode eine Ausflockung, die 0,5 ccm $KMnO_4$-Lösung reducierte, im Werte gleich 0,001 Harnsäure. Diese Ausflockung sieht schmutzig dunkelgrau aus und wird nur bei Serum ohne jeglichen Harnsäurezusatz beobachtet, während die Ausflockung bei mit Harnsäure versetztem Serum stets rein weissgrau aussieht.

Die allergrösste Rolle für die Verwendbarkeit meiner Methode bei der Harnsäurebestimmung im Blutserum spielt die Qualität des Serums. Rinderblutserum, das nur die geringste Verfärbung durch Hämolyse zeigt, gibt schon merkliche Fehlresultate, und schwach hämolytisches Serum ist für die Methode unbrauchbar. Meine Forderung lautet daher: „Das Serum muss absolut frei von Hämolyse und Formelementen sein“.

Zum Belege gebe ich hier eine Reihe von Versuchen wieder, die ich in jüngster Zeit angestellt habe:

Zu Grunde liegt der Titer: 5,0 ccm $KMnO_4$ = 0,01 Harnsäure.

1. 10 ccm dialysiertes Rinderserum (steril, 1 Jahr alt) gibt eine geringe, schmutzig dunkelgrau gefärbte Ausflockung, die . . 0,5 ccm $KMnO_4$ reduciert.

2. $1^1/_2$ Jahre altes, steriles Serum:
a) 10 ccm Serum allein . . . . = 0,6 ccm $KMnO_4$
b) 10 „ „ + 0,01 Harnsäure . . . = 4,7 „ „

3. Rinderserum mit geringer Hämolyse:
a) 10 ccm Serum allein . . . . = 1,55 ccm $KMnO_4$
b) 10 „ „ + 0,01 Harnsäure . . . = 3,0 „ „ (40 pCt. zu wenig)

4. Serum mit minimaler Hämolyse (das Serum ist ganz klar, aber dunkelgelb gefärbt):
a) 10 ccm Serum allein . . . . = 0,5 ccm $KMnO_4$
b) 10 „ „ + 0,01 Harnsäure . . . = 3,85 „ „ (23 pCt. zu wenig)

5. Ganz frisches und reines Rinderserum:
a) 10 ccm Serum allein . . . . = 0,4 ccm $KMnO_4$
b) 10 „ „ + 0,01 Harnsäure . . . = 5,3 „ „
10 „ „ + 0,01 „ . . . = 4,9 „ „
10 „ „ + 0,01 „ . . . = 4,8 „ „
10 „ „ + 0,01 „ . . . = 4,8 „ „
10 „ „ + 0,01 „ . . . = 5,0 „ „
10 „ „ + 0,01 „ . . . = 4,95 „ „
10 „ „ + 0,01 „ . . . = 5,05 „ „
10 „ „ + 0,01 „ . . . = 4,9 „ „
10 „ „ + 0,01 „ . . . = 4,9 „ „
10 „ „ + 0,01 „ . . . = 4,85 „ „
c) 10 „ „ + 0,005 „ . . . = 2,65 „ „
10 „ „ + 0,01 „ . . . = 5,1 „ „
10 „ „ + 0,015 „ . . . = 7,6 „ „
10 „ „ + 0,02 „ . . . = 10,1 „ „

Daraus ergibt sich unzweifelhaft, dass mit dieser Methode, richtig angewendet, stets gleichmässige und hinreichend scharfe Resultate sich erzielen lassen, die im Mittel — 10 pCt. betragen, bezogen auf den

Harnsäuretiter in wässeriger Lösung. Stellt man jedoch den Harnsäuretiter unter Bezug auf Rinderserum fest, so betragen die Abweichungen vom Mittel, mit Ausnahme von 2 Fällen unter 14, rund 3,5 pCt. Die Methode wurde ursprünglich ausgearbeitet zu dem Zwecke, um ein Bild zu gewinnen, welchen Einfluss die „colloiden" Bestandteile des Blutserums (Eiweiss) auf die Löslichkeit von harnsauren Salzen ausüben. Sie wurde den dabei sich noch ergebenden besonderen Verhältnissen angepasst[1]). Sie ist, wie schon vorher erwähnt, speciell für Rinderserum abgestimmt. Für Menschenserum stand mir mangels Materials nur ein Versuch zur Verfügung, der allerdings positiv ausfiel. Vielleicht regen diese Darlegungen den einen oder anderen zu weiteren Versuchen mit reichlicherem Material von Menschenserum an, zu Versuchen, die dann erkennen lassen, wie weit die Methode auch für klinische Zwecke verwendbar ist, oder nach welcher Richtung sie vielleicht für Menschenserum modificiert werden müsste.

---

1) Die gemeinschaftlich mit Prof. Dr. Bechhold durchgeführte Arbeit wurde jüngst in der Biochemischen Zeitschrift, Bd. 64, H. 4—6, veröffentlicht.

XXX.

Aus der II. med. Klinik der Königl. Charité zu Berlin (Director: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Fr. Kraus).

Eine einfache Methode zur Harnstoffbestimmung in ganz kleinen Blutmengen.

(Vorläufige Mitteilung.)

Von

L. Kristeller.

Bei dem grossen Werte, dem man der Bestimmung der Stickstoffretentionsproducte im Blute beizumessen hat (Widal, Strauss u. A.), erschien es wünschenswert, eine Methode auszuarbeiten, die für die Klinik leicht anwendbar ist, und deren Genauigkeit doch den klinischen Anforderungen zu genügen vermag. Die bisherigen Verfahren erfordern stets grössere Blutmengen oder, wo dies, wie beim Mikrokjeldahl, nicht der Fall war, ein peinlich genaues und nicht gerade einfaches Arbeiten. Meine neue Methodik vereint in sich sowohl den Vorteil der Verwendung ganz geringer Blutmengen als die relative Einfachheit der Ausführung.

Ihr Princip besteht in der Ueberführung des im Blute vorhandenen Harnstoffes in Ammoniak, der Anstellung der Nesslerschen Reaction und der colorimetrischen Vergleichung der hierbei entstehenden Braunfärbung mit einer gleicherweise behandelten Ammoniumchloridlösung von bekanntem Gehalte.

Die Ausführung gestaltet sich derart, dass 0,1 ccm Serum im Reagensglas mit 1 ccm destilliertem Wasser und 0,4 ccm einer 1 proc. Soja-Ureaselösung versetzt werden. Als Urease wurde ein nach einem Verfahren von M. Jacoby hergestelltes Dauerpräparat[1]) benutzt; die Urease von Hahn und Saphra scheint wegen ihrer nur teilweisen Löslichkeit weniger geeignet; Arlco-Urease (van Slyke) konnte aus äusseren Gründen bisher nicht erprobt werden. Nach halbstündigem Stehen ist der gesamte Harnstoff in Ammoniak übergeführt, worauf mit 15 ccm destilliertem Wasser und 1 ccm Nesslers Reagens versetzt und gut durchgemischt wird. Als Vergleichsflüssigkeit dient ein Gemisch aus 0,1 ccm Serum, 0,1 ccm einer Ammonchloridlösung, die 20 mg Stickstoff (76,4 mg NH_4Cl) in 100 ccm enthält, 16,3 ccm destilliertem Wasser und 1 ccm Nesslers Reagens. Die Colorimetrierung wird am besten in dem Colorimeter von Dubosq vorgenommen; die Berechnung ergibt sich aus der Tatsache,

1) Ich will nicht unterlassen, Herrn Prof. Jacoby für die liebenswürdige Mitteilung des noch nicht veröffentlichten Verfahrens und Ueberlassung einer Ureaseprobe meinen besten Dank auszusprechen.



dass sich die Schichtdicken umgekehrt proportional den Farbstärken verhalten. Die angeführten Verdünnungen sind nur für Werte bis 100 mg Stickstoff (des Harnstoffes) in 100 ccm Serum anwendbar. Bei höherem Gehalte tritt durch das Nesslersche Reagens eine die Colorimetrierung störende Trübung auf, sodass man den Versuch mit doppelter Verdünnung wiederholen muss. Die Genauigkeit hierbei ist eine recht gute: die Centigrammwerte sind stets genau messbar, auch halbe Centigramme lassen sich noch bequem schätzen.

Wieweit sich diese Methode modificieren lässt, um ihr die grösste Genauigkeit bei dem geringsten Mass von Arbeitsaufwand zu geben, soll noch durch weitere Versuche festgestellt werden. Beispielsweise könnte man die Trennung von Serum und Blutkuchen umgehen, indem man einige Tröpfchen Blut in einem Plättchen Löschpapier aufsaugt und nach dem von Bang für Mikrobestimmungen im Blute angegebenen Verfahren enteiweisst. Die weitere Ausführung gestaltet sich ähnlich den obigen Angaben. Diese Modification ist jedoch durch die Wägung des Blutes und die nachträgliche Berechnung etwas umständlicher.



XXXI.

Aus der II. med. Universitätsklinik der Königl. Charité in Berlin
(Director: Geh.-Rat Prof. Dr. Fr. Kraus).

Histochemische Untersuchungen über die Harnstoffbildung in der Leber.

Von

Erich Leschke.

(Hierzu Tafel XIV.)

Die Bildung des Harnstoffs, des für den Menschen und die Säugetiere wichtigsten Endproductes des Eiweissstoffwechsels, ist bisher lediglich mit physiologisch-chemischen Methoden untersucht worden. Diese Untersuchungen haben das Ergebnis gehabt, dass die Leber das hauptsächlichste, wenn nicht das einzige Organ der Harnstoffbildung ist. v. Schröder sowie Schmiedeberg fanden, dass Blut, welches kohlensaures Ammoniak enthielt, nach längerem Durchströmen durch die Leber eine starke Zunahme an Harnstoff zeigte, während Durchströmungsversuche an anderen Organen keine solche Vermehrung an Harnstoff ergaben. v. Schröder beobachtete an der durchbluteten Leber des Hundes Bildung von 1,2 g Harnstoff während der Dauer eines Durchströmungsversuches.

Eine Harnstoffbildung konnte jedoch nur dann erzielt werden, wenn entweder dem durchströmenden Blute irgendein Ammonsalz zugeführt wurde, oder wenn die Leber eines in Verdauung befindlichen Tieres mit dem Blute eines gleichfalls in Verdauung befindlichen Tieres durchströmt wurde. Dass es sich bei diesen Durchströmungsversuchen wirklich um eine Bildung und nicht nur um eine vermehrte Ausschwemmung des Harnstoffs handelte, bewies Schmiedeberg in einer überaus ingeniösen Versuchsanordnung, indem er dem durchströmenden Blute statt des kohlensauren Ammoniaks kohlensaures Aethylammonium zusetzte. Dabei entstand nicht Harnstoff, sondern Monoäthylharnstoff.

Ob andere Organe als Harnstoffbildner in Betracht kommen, ist noch nicht entschieden. Auch die neueren Versuche von Salaskin und Zalesky lassen die Möglichkeit der Harnstoffbildung ausserhalb der Leber offen. Bei manchen Tieren, z. B. beim Katzenhai, findet man nach den Feststellungen v. Schröders auch in den Muskeln einen reichlichen Harnstoffgehalt.

Als Harnstoffbildner kommen in Betracht die Salze des Ammoniaks (v. Schröder, Schmiedeberg u. a.), die Aminosäuren (Schultze und Nencki, Stolte) und das Arginin (Kossel und Dakin, Drechsel). Ueber die Art, wie die Leber aus diesen Stoffen Harnstoff bildet, sind wir noch nicht ganz unterrichtet. Frerichs hatte bereits vermutet, dass



die Harnstoffbildung in der Leber auf der Wirkung eines Fermentes beruhe, und Richet glaubte, in Leberextracten ein harnstoffbildendes Ferment gefunden zu haben. Nachuntersuchungen mit einer verbesserten Methode des Harnstoffnachweises, die Spitzer, Loewy sowie Gottlieb und v. Schröder ausgeführt haben, zeigten jedoch, dass die von Richet gefundene Substanz wohl ein alkoholätherlösliches und mit Mercurinitrat ausfallendes Amid, aber kein Harnstoff ist. Wahrscheinlich kommen für die verschiedenen Vorstufen des Harnstoffs verschiedene Entstehungsmöglichkeiten in Betracht. So wird das Arginin nach Untersuchungen von Kossel und Dakin sowie von Drechsel einfach hydrolytisch gespalten (Arginase). Derartige hydrolytische Spaltungen kommen ja auch für andere Stoffe in der Leber vor. Für die Ammoniaksalze hatte Schmiedeberg angenommen, dass sie durch Anhydridbildung Harnstoff entstehen lassen. Durch neuere Untersuchungen von Epstein mit milchsaurem Ammoniak hat diese Annahme eine wesentliche Stütze gewonnen. Ausserdem kann nach Hofmeister Harnstoff durch eine oxydative Synthese [z. B. aus Oxaminsänre (Halsey)] entstehen. Ob schliesslich auch analog der Wöhlerschen Synthese des Harnstoffs aus Cyansäure und Ammoniak in der Leber Harnstoff entstehen kann, wie Hoppe-Seyler es für möglich gehalten hat, ist zweifelhaft, da man bis jetzt im tierischen Organismus Cyansäure nicht hat nachweisen können.

Ihren Höhepunkt erreicht die Harnstoffbildung in der Leber nach den Feststellungen von Nencki, Pawlow und Zaleski während der Verdauung, wobei der Leber reichliche Mengen von Harnstoffbildnern zugeführt werden. Aber auch im Hungerzustande verarmt die Leber nicht ganz an Harnstoff, wie wir aus den Versuchen von Salkowsky sowie von Jacoby wissen.

Dass die Harnstoffbildung in der Leber ein für die Erhaltung des Lebens ausserordentlich wichtiger Vorgang ist, haben die Versuche Nenckis gezeigt, der nach Leberausschaltung und reichlicher Eiweissfütterung ausserordentlich schwere Vergiftungserscheinungen zustande kommen sah, die durch die Vorstufen des Harnstoffs, wie das kohlen- und karbaminsaure Ammoniak verursacht wurden. Auch über die Ausscheidung des in der Leber gebildeten Harnstoffs liegen Untersuchungen vor, die gezeigt haben, dass derselbe zum grössten Teil in das Blut ausgeschieden wird, um von da durch die Nieren entfernt zu werden, während in der Galle nur Spuren von Harnstoff abgesondert werden.

Alle diese Feststellungen sind mit Hilfe physiologisch-chemischer Methoden gewonnen worden. Es musste von Interesse sein zu untersuchen, ob man nicht den Harnstoff in der Leber auf histochemischem Wege nachweisen und die Stätte seiner Bildung sowie seiner Ausscheidung in das Blut sichtbar machen könnte.

Da ich bereits in früheren Untersuchungen gezeigt hatte, dass man den Harnstoff durch Fällen mit Mercurinitat histochemisch in der Niere nachweisen kann, untersuchte ich auch mit der gleichen Methode die Leber verschiedener Säugetiere in den verschiedenen Stadien der Verdauung und des Hungerns. Durch das Mercurinitrat wird natürlich nicht



nur der Harnstoff gefällt, sondern neben ihm auch einzelne seiner amidartigen Vorstufen. Für die hier vorliegende Frage fällt dieser Umstand aber nicht nennenswert ins Gewicht.

Die erste Mitteilung meiner Versuchsergebnisse erfolgte auf dem XXXI. Congress für innere Medicin in Wiesbaden im April 1914.

Die Technik der Versuche gestaltete sich folgendermassen:

Hunden, Kaninchen oder Meerschweinchen wurden kleine, höchstens $^1/_2$ mm dünne Leberschnitte frisch exstirpiert, entnommen und in eine verdünnte Lösung von Mercurnitrat in 1 proc. Salpetersäurelösung eingelegt. Da stärker concentrierte Lösungen des Quecksilbersalzes die Gewebe ausserordentlich brüchig machen, wurden stets mehrere Stücke derselben Leber in verschieden stark concentrierte ($^1/_{10}$—$^1/_2$ gesättigte) Lösungen eingelegt. Nach 24 stündigem Verweilen wurden die Stücke 6—12 Stunden lang gut gewässert, bis alles lösliche Quecksilber sicher entfernt war, und dann in Paraffin gebettet. In den Schnitten wurde der Quecksilberharnstoff durch Einlegen in frisches Schwefelwasserstoffwasser zu braunschwarzem Quecksilbersulfid verwandelt.

Lebern, welche bei gut gefütterten Tieren auf der Höhe der Verdauung untersucht wurden, zeigten durchweg einen ziemlich starken Harnstoffgehalt in allen Leberzellen. Ein Beispiel hierfür zeigt Fig. 1 (Taf. XIV). Die Kupfferschen Sternzellen treten hierbei ganz zurück; man sieht nur ihren Kern zwischen den Leberzellbalken.

Einen noch stärkeren Harnstoffgehalt zeigen die Lebern von Tieren, denen vorher harnstoffbildende Stoffe, z. B. kohlensaures oder carbaminsaures Ammoniak oder Aminosäuren injiciert worden waren.

Ganz anders ist das Bild dagegen nach Beendigung der Harnstoffbildung in den letzten Stadien der Harnstoffausscheidung aus der Leber, wie es Fig. 2 (Taf. XIV) veranschaulicht. Man sieht hierbei, dass die Leberzellen nur noch einzelne Harnstoffniederschläge enthalten, während die Kupfferschen Sternzellen ausserordentlich stark harnstoffhaltig sind und geradezu electiv gefärbt zur Darstellung gelangen. Auch die Lymphräume enthalten Harnstoff.

Wenn man solche Bilder auch nicht immer bekommt, so sieht man sie doch recht häufig im Beginn des Hungerzustandes nach vorher stattgehabter Verdauung. Sie geben einen Anhaltspunkt dafür, dass die Ausscheidung des in der Leber gebildeten Harnstoffs in die Lymphbahn und von da in das Blut nicht allein direct erfolgt, sondern zu einem grossen Teil durch die vermittelnde Tätigkeit der Kupfferschen Sternzellen bewirkt wird. Es wird dadurch ein gleichmässigeres Uebertreten des Harnstoffs in das Blut gewährleistet. Diese Regulation ist darum besonders zweckmässig, weil der Harnstoff, wie wir aus den Versuchen von Heilner wissen, den gesamten Eiweissstoffwechsel in beträchtlichem Masse zu steigern vermag. Heilner fand, dass subcutane Einverleibung von Harnstoff eine Mehrzersetzung von Eiweiss bewirkt, die im Durchschnitt 53,4 pCt. betrug und bis zu 88,6 pCt. steigen konnte. Es ist wohl denkbar, dass die regulierende Tätigkeit der Kupfferschen Sternzellen zugleich auch den Zweck hat, solche starken Schwankungen des Eiweissstoffwechsels auszugleichen, wie sie bei directer Ausschwemmung des Harnstoffs aus den Leberzellen in das Blut notwendigerweise zustande kommen müssten.

Durch diese Feststellung gewinnen die Kupfferschen Sternzellen eine weitere Bedeutung. Während man bisher diese Zwischenzellen der Leber lediglich als einen Schlammfang für körperfremde Substanzen und namentlich für nicht gelöste Partikelchen kennen gelernt hatte, scheinen sie darüber hinaus auch eine Bedeutung zu besitzen für die Regulation des Uebertritts der normalen Stoffwechselproducte der Leberzellen in die Lymphe und den Blutkreislauf.

Anhaltspunkte für eine Harnstoffbildung in andern Organen liessen sich auf histochemischem Wege ebensowenig gewinnen wie bisher mit den physiologisch-chemischen Methoden. Namentlich konnten im Muskel von Säugetieren grössere Mengen von Harnstoff nicht nachgewiesen werden, und zwar weder in der Ruhe noch nach Muskeltätigkeit.

Zusammenfassung.

Der histochemische Nachweis des Harnstoffs in der Leber gelingt durch Fällen des Harnstoffs mit Mercurinitrat und Ueberführen des Quecksilberharnstoffs in braunschwarzes Quecksilbersulfid durch Behandeln der Schnitte mit Schwefelwasserstoffwasser.

Auf der Höhe der Verdauung sowie nach Einführung von Harnstoffbildnern (Ammoniaksalzen, Aminosäuren) zeigt die Leber der Säugetiere einen starken Harnstoffgehalt, und zwar sind alle Leberzellen gleichmässig an der Harnstoffbildung beteiligt.

Die Ausscheidung des Harnstoffs in Lymphe und Blut erfolgt jedoch nicht nur direct von den Leberzellen aus, sondern sie wird auch durch die Kupfferschen Sternzellen reguliert; dabei füllen sich dieselben mit Harnstoff und geben ihn allmählich an die Lymphe ab. Diese Regulation des Harnstoffübertritts ist insofern als eine zweckmässige Einrichtung anzusehen, als dadurch die starken Schwankungen des Eiweissstoffwechsels, die der Eintritt grösserer Harnstoffmengen in den Kreislauf bedingt, gemildert werden.

Die Kupfferschen Sternzellen sind demnach nicht allein ein Schlammfang für körperfremde Stoffe und ungelöste Partikelchen, sondern haben auch Bedeutung für die Regulation des Uebertritts der normalen Stoffwechselproducte der Leberzellen in den Kreislauf.

In den anderen Organen liess sich eine Harnstoffbildung auch auf histochemischem Wege nicht nachweisen.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XIV.

Figur 1: Kaninchenleber auf der Höhe der Verdauung. Obj. 6. Oc. 2. — Starke Harnstoffbildung in allen Leberzellen. Von den Kupfferschen Sternzellen sind nur die Kerne sichtbar.

Figur 2: Kaninchenleber zu Beginn des Hungerzustandes nach beendigter Verdauung. Obj. 6. Oc. 2. — Geringer Harnstoffgehalt der Leberzellen. Electives Hervortreten der mit Harnstoff imbibierten Kupfferschen Sternzellen. Harnstoff in den Lymphräumen.

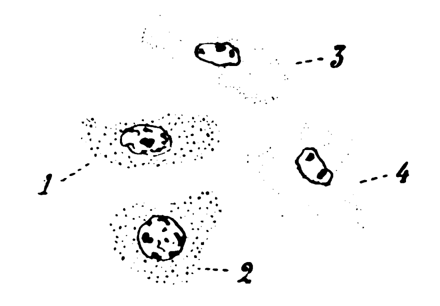


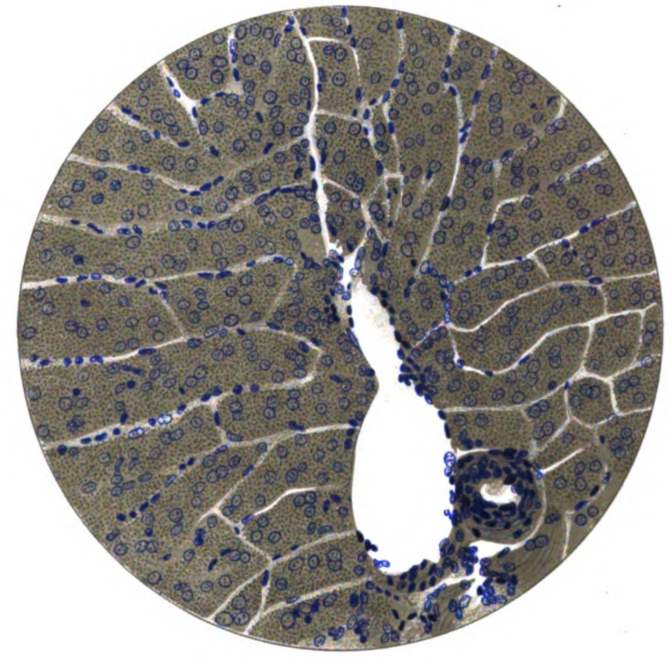
Literaturverzeichnis.

1. Drechsel, Arch. f. Anat. u. Phys. Phys. Abt. 1891. — Journ. f. prakt. Chemie. Neue Folge. 1892. Bd. 22. S. 476.
2. A. Epstein, Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 23. S. 250.
3. Frerichs, Klinik d. Leberkrankheiten. 1858. Bd. 1.
4. Gottlieb und v. Schröder, Arch. f. exp. Path. 1899. Bd. 42. S. 238.
5. Halsey, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1898. Bd. 25. S. 325.
6. Heilner, Zeitschr. f. Biol. 1909. Bd. 52. S. 216.
7. Jacoby, Ergebn. d. Physiol. 1902. Bd. 1. S. 532. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1900. Bd. 30. S. 167.
8. Kossel und Dakin, Ebenda. 1904. Bd. 41. S. 321. — 1904. Bd. 42. S. 181.
9. E. Leschke, Congr. f. innere Med. Wiesbaden 1914. S. 637.
10. Loewi, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 25. S. 511.
11. Nencki, Chem. Ber. 1872. Bd. 5.
12. Nencki, Pawlow und Zaleski, Arch. f. exp. Pathol. 1895. Bd. 37. S. 26.
13. Salaskin, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1898. Bd. 25. S. 128 und 449.
14. Salaskin und Zaleski, Ebenda. 1899. Bd. 28. — 1900. Bd. 29. S. 517.
15. Salkowski, Ebenda. 1877. Bd. 1. — 1880. Bd. 4. S. 44 und 100. — 1882. Bd. 7. — Chem. Ber. 1873. Bd. 6. — Zeitschr. f. klin. Med. 1891.
16. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. 1878. Bd. 8. S. 1.
17. v. Schröder, Ebenda. 1882. Bd. 15. S. 364. — 1885. Bd. 19. S. 373. — Zeitschrift f. physiol. Chemie. 1890. Bd. 14. S. 576.
18. Schultze und Nencki, Zeitschr. f. Biol. 1872. Bd. 8. S. 124.
19. Schwarz, Arch. f. exp. Path. 1898. Bd. 41. S. 60.
20. Spitzer, Pflügers Arch. 1898. Bd. 71.
21. Stolte, Hofmeisters Beitr. 1904. Bd. 5. S. 15.
22. E. Weinland, Die Physiologie der Leber. Handbuch d. Physiol. v. Nagel. 1907. Bd. 2. S. 424.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.




3
1
4
2



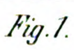


Fig. 1.

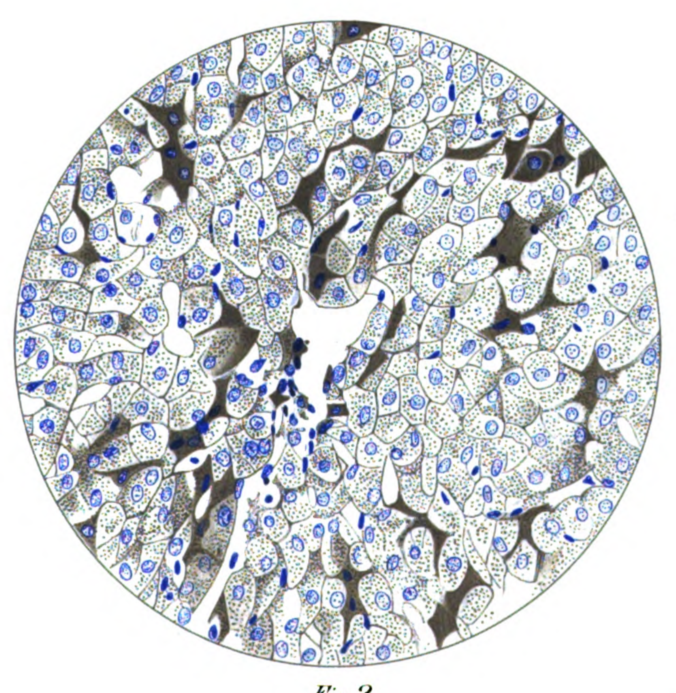
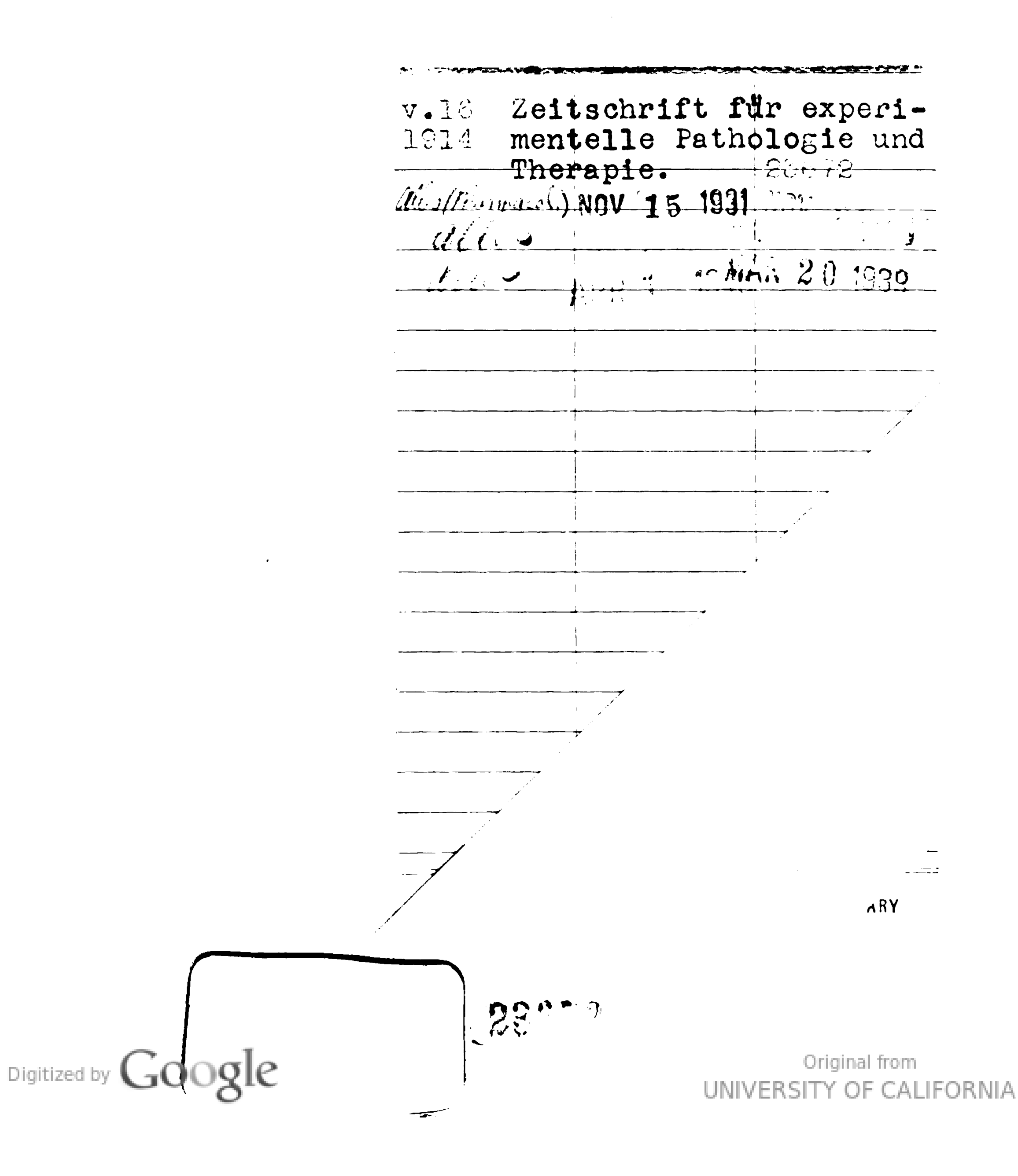


Fig. 2.

E. Laue, Lith. Inst. Berlin



v.16 1914 Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.

NOV 15 1931

MAR 20 1939

